

EXPERIMENTELL—MORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
AN DER TUNICA MUCOSA DES DÜNNDARMS BEIM HUND

CHRISTINE SCHEID

*Diss
München
1905*



Aus dem Institut für Tieranatomie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
(Lehrstuhl: Prof. Dr. P. Walter †)

Arbeit angefertigt unter Leitung von
Prof. Dr. H.-G. Liebich

EXPERIMENTELL-MORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
AN DER TUNICA MUCOSA DES DÜNNDARMS
BEIM HUND

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Christine Scheid
aus
München

München 1985

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:	Prof. Dr. W. Leidl
Referent:	Prof. Dr. H.-G. Liebich
Korreferent:	Prof. Dr. H. Kraft

Tag der Promotion: 22. Februar 1985

Meinem Vater
in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG.....	1
B. LITERATURÜBERSICHT.....	3
I. Morphologie der Tunica mucosa des Dünndarms.	3
1. Lamina epithelialis mucosae.....	4
a) Enterozyten.....	4
b) Becherzellen.....	15
c) Enteroendokrine Zellen.....	17
d) Panethsche Zellen.....	28
e) Intraepitheliale Zellen.....	29
f) "Caveolated cells".....	33
g) "Tuft cells".....	34
2. Basallamina.....	35
3. Lamina propria mucosae.....	35
a) Fibrozyten und ihre Fortsätze.....	36
b) Schwannsche Zellen und Nervenfasern...	36
c) Endothelzellen der Blut- und Lymphgefäße.....	37
d) Infiltrierende Zellen.....	38
1. Lymphozyten.....	38
2. Plasmazellen.....	39
3. Makrophagen.....	42
4. Mastzellen.....	42
5. Eosinophile Granulozyten.....	44
4. Lamina muscularis mucosae.....	45
II. Morphologie der Tunica mucosa des Dünndarms unter exogenen und endogenen Einflüssen.....	46
1. Nahrung als mechanischer und chemischer Reiz.....	46
2. Nahrung als psychischer Reiz.....	47
3. Nahrung als Antigen.....	48
4. Mangelernährung.....	50

	Seite
C. MATERIAL UND METHODE.....	51
I. Untersuchungsmaterial.....	51
II. Versuchsanordnung.....	51
III. Sensibilisierung der Hunde mit menschli- chem Gammaglobulin.....	52
1. Parenterale Vorsensibilisierung.....	52
2. Perorale Sensibilisierung.....	54
IV. Probenentnahme.....	54
V. Histologische Untersuchungsmethoden.....	54
1. Lichthistologie.....	54
2. Elektronenmikroskopie.....	55
3. Morphometrie.....	56
D. BEFUNDE.....	57
I. Lichtmikroskopische Befunde.....	57
1. Struktur der Zellen im HE- und Semi- dünnschnittpräparat.....	57
a) Lamina epithelialis mucosae.....	57
b) Basallamina.....	58
c) Lamina propria mucosae.....	58
d) Lamina muscularis mucosae.....	59
2. Quantitative Erfassung der Zellen.....	60
A. Kontrollgruppe.....	60
1. Befunde, die in allen drei Dün- darmabschnitten gleichermaßen zu erheben sind.....	60
a) Lamina epithelialis mucosae....	60
b) Lamina propria mucosae.....	61
2. Darmabschnittsspezifische Unter- schiede.....	62
a) Lamina epithelialis mucosae....	62
b) Lamina propria mucosae.....	62
B. Versuchsgruppe.....	67
1. Veränderungen des Dünndarms nach oralen Gabe von HGG, die bei allen Hunden der Versuchsgruppe auf- treten.....	68

	Seite
a) Lamina epithelialis mucosae....	68
b) Lamina propria mucosae.....	69
2. Spezifische Veränderungen 5, 15 bzw. 30 Minuten nach oraler Gabe von HGG unter Berücksichtigung des untersuchten Darmabschnittes..	69
2.1. 5 Minuten nach oraler Applika- tion.....	69
a) Lamina epithelialis mucosae....	69
b) Lamina propria mucosae.....	70
2.2. 15 Minuten nach oraler Applika- tion von HGG.....	71
a) Lamina epithelialis mucosae....	71
b) Lamina propria mucosae.....	71
2.3. 30 Minuten nach oraler Applika- tion von HGG.....	73
a) Lamina epithelialis mucosae....	73
b) Lamina propria mucosae.....	73
3. Morphometrie.....	79
A. Kontrollgruppe.....	79
B. Versuchsgruppe.....	79
II. Elektronenmikroskopische Befunde.....	81
A. Kontrollgruppe.....	81
1. Befunde, die in allen drei Dünndarmab- schnitten gleichermaßen zu erheben sind.....	81
a) Lamina epithelialis mucosae....	81
b) Basallamina.....	98
c) Lamina propria mucosae.....	98
2. Darmabschnittsspezifische Unterschie- de.....	102
a) Lamina epithelialis mucosae....	102
b) Basallamina.....	107
c) Lamina propria mucosae.....	107

	Seite
B. Versuchsgruppe.....	108
Spezifische Veränderungen 5, 15 bzw. 30 Minuten nach oraler Gabe von HGG unter Berücksichtigung des unter- suchten Darmabschnittes.....	108
a) Lamina epithelialis mucosae.....	108
b) Basallamina.....	108
c) Lamina propria mucosae.....	108
2. Veränderungen 15 Minuten nach oraler Applikation von HGG.....	108
a) Lamina epithelialis mucosae.....	108
b) Basallamina.....	114
c) Lamina propria mucosae.....	114
3. Veränderungen 30 Minuten nach oraler Applikation von HGG.....	114
a) Lamina epithelialis mucosae.....	114
b) Basallamina.....	116
c) Lamina propria mucosae.....	116
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	117
E. DISKUSSION.....	118
F. ZUSAMMENFASSUNG.....	129
G. SUMMARY.....	131
H. LITERATURVERZEICHNIS.....	133

A. EINLEITUNG

Der Gastrointestinaltrakt hat die Aufnahme, Verdauung und Resorption von Nahrung zur Aufgabe und stellt somit eine wichtige Verbindung des Körpers zur Außenwelt dar. Dabei spielt der Dünndarm, insbesondere das Jejunum, eine herausragende Rolle als Eintrittspforte für Nahrungsbestandteile aller Art.

Von entscheidender Bedeutung ist hierbei die Fähigkeit des Organismus, dank regulatorischer Mechanismen des Immunsystems, auf die verschiedenen Nahrungsbestandteile selektiv zu reagieren. Während es nach dem Erstkontakt der Dünndarmschleimhaut mit Abbauprodukten der täglichen Nahrung zur Immunisierung bzw. nach dem Zweitkontakt zur Toleranz kommt, ist gegen intakte Makromoleküle und potentiell pathogene Keime zunächst eine Immunisierung und nach Zweitkontakt mit dem Antigen eine beschleunigte Sekundärantwort zu beobachten (HUMPHREY/WHITE, 1972; BAZIN, 1979; STROBER et al., 1981).

Diese aus der Antigen-Applikation resultierenden immunologischen Reaktionen des Magendarmtraktes wurden unter besonderer Berücksichtigung funktioneller Parameter von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. R. Teichmann aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität München, Klinikum Großhadern (Direktor: Prof. Dr. G. Heberer) untersucht (TEICHMANN, 1983). Unter ähnlichen Versuchsbedingungen und in enger Kooperation mit Dr. Teichmann wurden sowohl die histologischen Veränderungen der Tunica mucosa des Magens (STEUER, 1984) als auch in vorliegender Arbeit die Morphologie des Dünndarms erfaßt.

Entsprechend den beiden eingangs erwähnten unterschiedlichen Reaktionsweisen des Dünndarms und seiner Fähigkeit, seine immunologischen Reaktionen selektiv auf das applizierte Antigen abzustimmen, beschäftigen sich auch die nachfolgenden Ausführungen mit zwei Themenkreisen:
Zunächst wurde besonderer Wert auf die Untersuchung der

Morphologie des Dünndarms unter physiologischen Bedingungen gelegt, da in der Literatur keine zusammenfassende Darstellung der Morphologie der Tunica mucosa des Dünndarms des Hundes vorliegt. Dabei war die Schleimhaut nur mit bekannten, bereits mehrmals verabreichten Nahrungsbestandteilen in Kontakt.

Der zweite Teil der Arbeit befaßt sich mit der Morphologie des Dünndarms nach parenteraler und anschließender intragastraler Applikation eines Antigens, gegen das vor seinem Erstkontakt mit dem Organismus keine Antikörper nachweisbar waren.

B. LITERATURÜBERSICHT

I. Morphologie der Tunica mucosa des Dünndarms

Die Schleimhaut des Dünndarms paßt sich den funktionellen Anforderungen bezüglich Verdauung und Absorption durch eine Vergrößerung ihrer Oberfläche an.

Die proximalen zwei Drittel des Dünndarms verfügen über zirkulär verlaufende Schleimhautfalten, die Plicae circulares. Während diese Falten nur bei den Wiederkäuern beständig sind, verschwinden sie bei allen anderen Haustieren, wenn der Darm gedehnt ist und treten nur bei entspanntem Darm in Erscheinung (STINSON/CALHOUN, 1976).

Die Schleimhaut des Dünndarms erhebt sich zu Zotten (Villi intestinales), die an ihrer Basis in die Lieberkühnschen Krypten (Darmeigendrüsen oder Glandulae intestinales) übergehen (BARGMANN, 1977).

In Bezug auf die Länge und Gestalt der Zotten bestehen tierartige und auch regionale Unterschiede. So sind die Zotten der Wiederkäuer kurz und gedrungen, wobei die Ziege mit einer Zottenlänge von 615 μm über relativ lange Zotten verfügt, die Zotten des Rindes hingegen nur 363 μm lang sind. Bei den Fleischfressern finden sich längere und schlankere Zotten: Die Zotten des Hundes sind 645 μm , die der Katze sogar 963 μm lang. Das Pferd und das Schwein nehmen mit einer Zottenlänge von 405 μm bzw. 470 μm eine Mittelstellung zwischen Rind und Carnivoren ein (SAJONSKI/SMOLLICH, 1972; STINSON/CALHOUN, 1976).

Hinsichtlich der regionalen Unterschiede läßt sich feststellen, daß die Zotten im Anfangsteil des Duodenums und im Endteil des Ileums kürzer sind und die längsten Zotten sich im Jejunum befinden (SAJONSKI/SMOLLICH, 1972). Die Zahl der Zotten beträgt 20 bis 40 je mm^2 Schleimhautfläche (SAJONSKI/

SMOLLIICH, 1972), wobei es auch hier tierartliche und regionale Unterschiede gibt. FUJI bestimmte 1972 das Verhältnis von Krypten- zu Zottenanzahl (C/V-Wert). Dieser Wert nimmt vom proximalen Duodenum zum distalen Ileum ab und ist zudem bei den drei getesteten Nagetieren (Maus, Ratte und Goldhamster) verschieden. Der mittlere C/V-Wert ist bei der Ratte wesentlich höher als bei Maus und Goldhamster (FUJI, 1972). Anhand dieser C/V-Werte, die zwischen 18,2 im Duodenum der Ratte und 0,49 im Ileum des Goldhamsters liegen, konnte FUJI 1972 nachweisen, daß die Zahl der Krypten nicht gleich der Zahl der Zotten ist. Das gleiche gelang MARSH und SWIFT schon 1969 mit Hilfe des Rasterelektronenmikroskops (MARSH/SWIFT, 1969). CLARKE (1970) ermittelte 27 Krypten pro Zotte im Duodenum und 10 Krypten pro Zotte im Ileum.

Die Krypten sind dicht gelagerte, von einschichtigem Epithel ausgekleidete Schläuche. Sie sind in der gesamten Länge des Dünndarms zu finden. Ihr Verlauf ist bei den Carnivoren gerade, bei Pferd und Rind, am meisten aber bei Schwein, Schaf und Ziege geschlängelt. Die Drüsen sind bei den Fleischfressern am dichtesten gelagert - Pferd und Schwein weisen eine lockere Anordnung der Lieberkühnschen Krypten auf, die Wiederkäuer nehmen eine Mittelstellung ein (KÖLLING/GRAU, 1960).

1. Lamina epithelialis mucosae

a) Enterozyten

Identisch sind die Bezeichnungen

"Saumzellen", "Zylinderzellen" (KRÖLLING/GRAU, 1960), "Enterozyten" (SHINER, 1983) und "Epithelzellen" (MARSH/SWIFT, 1969).

Der weitaus überwiegende Teil der Literatur zur Morphologie der Enterozyten enthält Untersuchungen beim Nagetier:

(Ratte: FORSTNER et al., 1968; LOEHRY et al., 1969; CLARKE, 1970; HAGEMANN et al., 1970; PINK et al., 1970; BRUNSER/LUFT, 1970; HAASE et al., 1978; HEARN et al., 1981.

Maus: CREAMER et al., 1961; CHENG/LEBLOND, 1974 und 1975a) u. b); PATRIDGE/SIMPSON, 1980. Mensch: CRANE, 1968; MARSH/SWIFT, 1969; PINK et al., 1970; FAWCETT, 1973; BARGMANN, 1977; SHINER, 1983). Mit Bezug auf Hund, Pferd, Schwein und Wiederkäuer finden sich bei folgenden Autoren Angaben: KRÖLLING und GRAU, 1960; SAJONSKI und SMOLLICH, 1972; STINSON und CALHOUN, 1976. Über die Enterozyten des Hundes ist außerdem bei CREAMER et al., 1961 und über die des Pferdes bei DOYLE, 1980 näheres beschrieben. MOOSEKER und TILNEY schreiben 1975 über die Saumzellen von Küken.

Für die Säugetiere lassen sich folgende übereinstimmende Charakteristika aufstellen:

- Die Enterozyten stellen die häufigsten Zellen der Lamina epithelialis mucosae des Dünndarms dar. 95% der Zellen der Lamina epithelialis des Duodeni sind Saumzellen. Diese Zahl liegt für das Jejunum bei 94% und für das Ileum bei 89% (CHENG/LEBLOND, 1974).
- Die Enterozyten der Ratten zeigen eine hochprismatische Form. Sie setzen sich in das Drüsenepithel der Lieberkühnschen Krypten fort, wobei sie immer niedriger werden (KRÖLLING/GRAU, 1960). Diese Zellen in den Krypten sind undifferenziert und werden oft in Mitose beobachtet. Einige davon differenzieren sich zu Panethschen Zellen (siehe Seite 28), andere zu Becherzellen (siehe Seite 15), andere eventuell zu endokrinen Zellen (siehe Seite 17) und wieder andere zu den Saumzellen der Zotten (CHENG/LEBLOND, 1975 b); BARGMANN, 1977).
- Die Produktion von Zellen in den Krypten steht im Gleichgewicht zum Zellverlust, der in der Zottenregion stattfindet (CREAMER et al., 1961; POTTEN/ALLEN, 1977).

Die Zellproduktion pro Krypte innerhalb einer Stunde wird unterschiedlich angegeben: CLARKE (1970) beobachtete, daß diese Zellproduktionsrate im ganzen Dünndarm bei 36 Zellen/Krypte/Stunde liegt (CLARKE, 1970). Dagegen beschrieben HAGEMANN et al. (HAGEMANN et al., 1970) für das

Duodenum eine Zellproduktion von 15,2 Zellen pro Krypte innerhalb einer Stunde, für das Jejunum 14,6 und für das Ileum 11,2 Zellen pro Krypte und Stunde. Im Laufe ihrer Ausreifung wandern die Zellen aus den Krypten in Richtung Zottenspitze, wobei sie gemäß dem Druck, dem sie ausgesetzt sind, verformt werden. Dieser Druck entsteht durch das Wachstum zur reifen Zelle und kann als auslösender Faktor der Zellmigration angesehen werden. Wenn dieser "Reifungsdruck" ein gewisses Maß erreicht hat, findet eine Deformierung der Basalmembran statt, die den unter Druck stehenden Zellen erlaubt, sich vorwärts zu bewegen. Dabei folgt die deformierte Basalmembran der wandernden Zelle und erhält nach Beendigung der Migration wieder ihre ursprüngliche Form (PATRIDGE/SIMPSON, 1980). Es ist möglich, daß Falten zwischen den benachbarten Krypten und den Zotten Migrationslinien von Zellen darstellen, die auf dem Weg von der Krypten- in die Zottenregion sind (LOEHRY et al., 1969). Nicht alle Zellen wandern bis zur Zottenspitze - viele degenerieren bereits bevor sie die Zottenspitze erreicht haben. Aufgrund des hohen Krypten/Zotten-Verhältnisses kommt es zu großem "Andrang" neugebildeter Zellen zu den Zotten; daraus resultiert nun eine Behinderung der Zellen untereinander. Je ungehinderter die Zellwanderung vonstatten gehen kann, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß der Zelltod im Bereich der Zottenspitze erfolgt (PATRIDGE/SIMPSON, 1980). Beim Hund kann die Abstoßung von Epithelzellen an den Zottenspitzen beobachtet werden (CREAMER et al., 1961). Dem Zellverlust geht die Bildung interzellulärer Vakuolen voraus (POTTEN/ALLEN, 1977). PINK et al. charakterisierten 1970 die abgestoßenen Zellen und konnten 80 bis 85% dieser Zellen als Saumzellen identifizieren. Die übrigen Zellen wurden, sofern sie nicht undefinierbar waren, den Leukozyten zugerechnet (PINK et al., 1970).

Der Zellverlust aber scheint nicht zu jeder Tageszeit gleich ausgeprägt zu sein; POTTEN und ALLEN vermuteten 1977 einen circadianen Rhythmus: sie berichteten von einem

besonders ausgeprägten Zellverlust in den frühen Morgenstunden (POTTEN/ALLEN, 1977).

Auch auf die Dauer des Turnovers der Enterozyten ist an dieser Stelle hinzuweisen. Im Duodenum und Jejunum des adulten Tieres wird der Weg zwischen Krypte und Zotten spitze in einem Zeitraum von 48 bis 72 Stunden zurückgelegt, während im Ileum lediglich 24 Stunden für diese Strecke benötigt werden (CREAMER et al., 1961).

Es lassen sich somit zwei Grundtypen des Enterozyten unterscheiden:

1. Der reife Enterozyt,
2. Der undifferenzierte Enterozyt, d.h. der Vorläufer des reifen Enterozyten.

Zu 1.

Im folgenden soll zunächst die Morphologie des reifen Enterozyten beschrieben werden, wie sie sich unabhängig von der Tierspezies darstellt (siehe Abb. 1).

Die schematische Darstellung wurde nach Angaben von FAWCETT, 1973, BARGMANN, 1977 und SHINER, 1983 erstellt. Bezüglich der einzelnen Darmabschnitte sind nach den Angaben in der Literatur keine strukturellen Unterschiede bei den Enterozyten festzustellen.

Wie bereits erwähnt, hat die reife Saumzelle eine hochzylindrische, schmale Form mit basal gelegenem elipsoidem Kern und an der freien Oberfläche einen im Lichtmikroskop deutlich sichtbaren längsgestreiften Saum, die Mikrovilli (BARGMANN, 1977).

Im rasterelektronenmikroskopischen Bild zeigt sich die Oberfläche des Enterozyten als ebenes oder leicht konvexes Sechseck. Der mittlere Zelldurchmesser liegt im Jejunum des Menschen bei 7,2 bis 7,9 μm , die mittlere Oberfläche bei 40 bis 48 μm^2 . Bei höherer Vergrößerung können auch Mikrovilli beobachtet werden (MARSH/SWIFT, 1969).

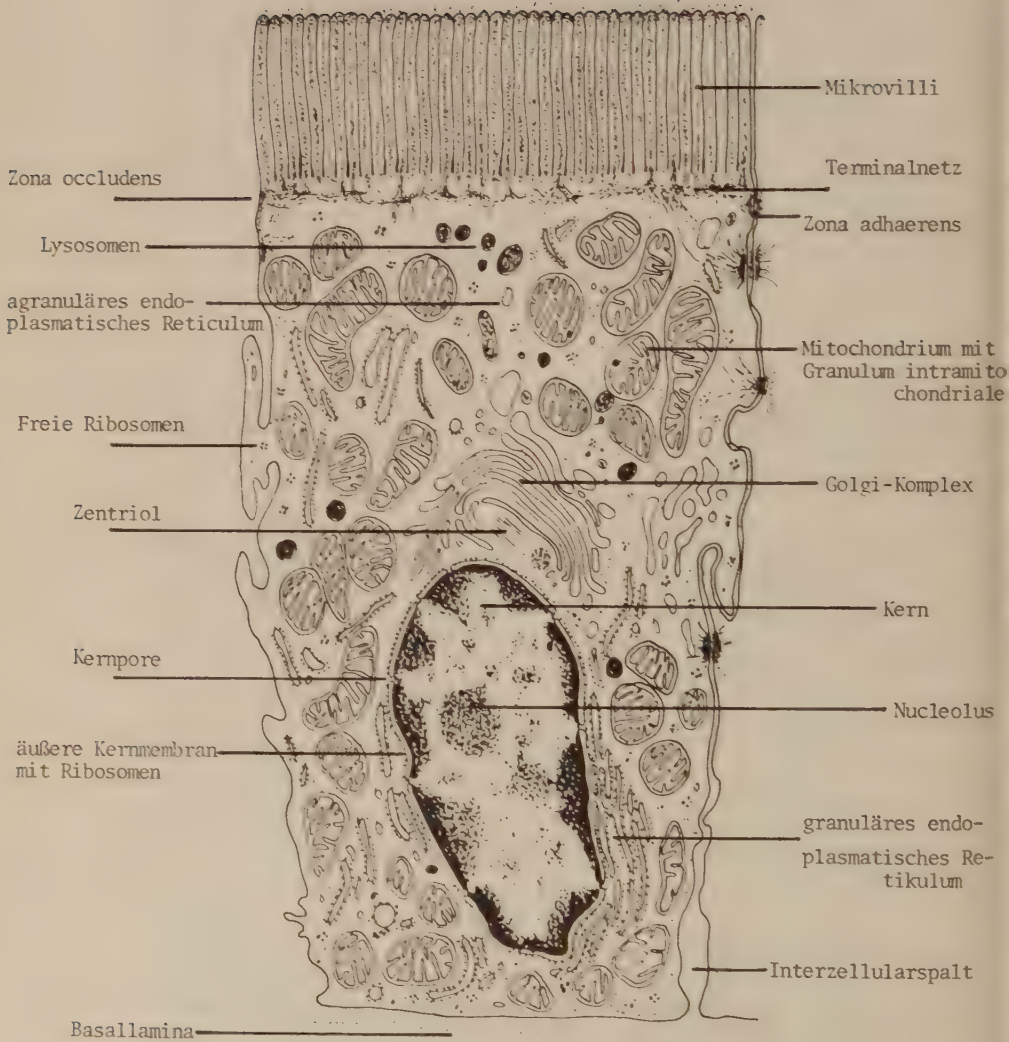


Abb. 1: Schematische Darstellung eines Enterozyten.

Mit Hilfe des Elektronenmikroskops läßt sich die Feinstruktur des Enterozyten weiter differenzieren. Die Matrix des basal gelegenen Kerns enthält Aggregate aus elektronendichtem Material: das Chromatin als morphologisches Äquivalent der DNA. In den chromatinfreien Zonen befindet sich granuläres Material, das aus DNA und RNA besteht.

Ein Nucleolus ist nur manchmal vorhanden. Er liegt im allgemeinen nahe der Kernmitte und ist als besonders elektronendichte Zone von der Kernmatrix zu unterscheiden. Der Nucleolus enthält in erster Linie RNA, aber auch DNA und andere Proteine (SHINER, 1983).

DOYLE berichtet 1980 anhand von Versuchen mit Ponies über das Zustandekommen sog. "nuclear bodies", i.e. Sphäridien: Sekretionsgranula der undifferenzierten Zelle fließen zusammen und werden im Laufe der Mitose in den Kern aufgenommen. Während der weiteren Differenzierung des Enterozyten degenerieren die Granula. Das Endprodukt bezeichnet der Autor als "nuclear body". Diese Einschußkörperchen im Zellkern kommen ausschließlich im Kern der reifen Saumzelle an der Zottenspitze vor, nicht aber im Kern der noch undifferenzierten Zelle. Dieses Phänomen tritt bei keiner anderen Spezies auf - auch wenn die undifferenzierte Zelle Sekretionsgranula enthält. Das Schicksal dieser "nuclear bodies" ist ungewiß (DOYLE, 1980).

Zwei in unregelmäßigen Abständen durch Kernporen unterbrochene Membranen umgeben den Kern, wobei der äußeren Kernmembran Ribosomen anhaften - sie steht denn auch oft in enger Verbindung mit dem rauen endoplasmatischen Reticulum des Zytoplasmas (SHINER, 1983).

Der Enterozyt hat ein gut entwickeltes endoplasmatisches Reticulum (ER), wobei das rauhe ER und die freien Ribosomen in erster Linie in Kernnähe zu finden sind, das agranuläre ER hingegen ist hauptsächlich im Zellapex zu beobachten (STINSON/CALHOUN, 1976).

Während der Fettresorption sammeln sich im agranulären ER kleine Lipidtröpfchen an (FAWCETT, 1973).

Sowohl das granuläre als auch das agranuläre ER steht in enger Verbindung zum supranucleär gelegenen Golgi-Komplex. Der Golgi-Komplex besteht aus leicht gebogenen Zisternen, wobei sowohl auf der konkaven als auch auf der konvexen Seite Vesikel anzutreffen sind (SHINER, 1983).

Die Mitochondrien sind vom Cristatyp und enthalten oftmals Granula intramitochondrialia. Auch zwischen den perinucleär gelegenen Mitochondrien und dem rauhen ER besteht eine intensive Verbindung (SHINER, 1983). Die Lysosomen bestehen aus heterogenem Material und sind von einer Membran umgeben. Drei Arten von Lysosomen können beim Enterozyten unterschieden werden:

1. Primäre Lysosomen, die saure Hydrolasen produzieren,
2. Sekundäre Lysosomen, die als Phagolysosomen (Heterolysosomen) oder Cytolysosomen (Autolysosomen) auftreten können,
3. Multivesikuläre Körper, deren Existenz jedoch in "normalen" Enterozyten nicht gesichert ist (SHINER, 1983).

Ein nicht regelmäßig anzutreffender Bestandteil des Enterozyten ist der Microbody. Er enthält dichtes granuläres Material und wird von einer Membran umhüllt (SHINER, 1983). Die Enterozyten sind miteinander durch verschiedene Strukturen verbunden, der Zonula occludens, der Zonula adhaerens und den Desmosomen (Maculae adhaerentes). Während die beiden erstgenannten Strukturen nur unmittelbar unterhalb der Mikrovilli zu finden sind, sind Desmosomen im oberen wie auch im unteren Bereich der lateralen Zellmembran zu beobachten (SHINER, 1983).

Die lumenseitige Oberfläche des Enterozyten wird durch die Mikrovilli um das 15- bis 20fache vergrößert (SAJONSKI/SMOLLICH, 1972). GARDNER et al. (1970) vermuten sogar eine 40fache Vergrößerung. Die Angaben zur Zahl der Mikrovilli liegen beim Menschen zwischen 1000 bis 4000 pro Enterozyt (SHINER, 1983) und 3000 - 6500/Enterozyt (MARSH/SWIFT, 1969). Die Höhe der Mikrovilli des Menschen liegt bei $1\text{ }\mu\text{m}$ (GARDNER et al., 1970; SHINER, 1983), die Messungen im Dünndarm der Ratte (1 cm distal des Pylorus) ergeben Werte zwischen 1,0 und $1,3\text{ }\mu\text{m}$ (BRUNSER/LUFT, 1970). Der Durchmesser der Mikrovilli wird mit $0,1\text{ }\mu\text{m}$ angegeben (GARDNER et al., 1970; SHINER, 1983). Die Beobachtungen von BRUNSER und LUFT (1970) ergaben einen Durchmesser von 0,1 bis $0,15\text{ }\mu\text{m}$ (BRUNSER/LUFT, 1970), während MARSH und SWIFT (1969) sogar Werte bis zu $0,2\text{ }\mu\text{m}$ mitteilten (MARSH/SWIFT, 1969). Auch bezüglich des Zwischenraums zwischen den Mikrovilli divergieren die Aussagen der verschiedenen Autoren nicht unwesentlich: 0,01 bis $0,05\text{ }\mu\text{m}$ (MARSH/SWIFT, 1969) einerseits und $0,05\text{ }\mu\text{m}$ (GARDNER et al., 1970) andererseits.

Die Mikrovilli sind von einer dreischichtigen Membran begrenzt, die kontinuierlich in die laterale Zellbegrenzung übergeht.

An die Membran sind zahlreiche Enzyme gebunden: Alkalische Phosphatase, Aminopeptidase, Adenosintriphosphatase und sieben Disaccharidasen, wogegen den Filamenten (siehe unten) kein spezifisches Enzym zugeordnet werden kann (FORSTNER et al., 1968; GRAY/COOPER, 1971).

Im Inneren eines jeden Mikrovillus sind Aktinfilamente axial angeordnet. Ein solches Bündel von 20 bis 30 Aktinfilamenten hat einen Durchmesser von 50 bis 60 nm (MOOSEKER/TILNEY, 1975). Die Aktinfilamente sind sowohl untereinander als auch mit der umgebenden Membran durch senkrecht zu den Filamenten stehende, im Abstand von ca. 33 nm wiederkehrende Brücken verbunden (MUKHERJEE/STAEHELIN, 1971; MOOSEKER/TILNEY, 1975).

Die Filamente der Mikrovilli setzen sich wurzelartig 0,5 bis 0,7 μm weit in das apikale Zytoplasma des Enterozyten fort, wo sie sich an der Bildung des Terminalnetzes beteiligen. Weitere Bestandteile des Terminalnetzes sind:

1. Das desmosomale Netz bestehend aus Filamenten, die sich von den Desmosomen aus senkrecht zu den Filamenten der Mikrovilli in das apikale Zytoplasma erstrecken.
2. Kleine verzweigte Strukturen zwischen den im Zellapex gelegenen Filamenten der Mikrovilli.
3. Eine amorphe Komponente, ohne Filamentcharakter.

Diese drei Bestandteile und die "Wurzeln" der Filamente der Mikrovilli stehen untereinander nicht in Verbindung (BRUNSER/LUFT, 1970).

Die dickeren wurzelartigen Fortsätze der Aktinfilamente scheinen nicht aus dem gleichen Material wie diese zu bestehen. Die Vermutung liegt nahe, daß es sich hierbei um myosinartige Filamente handelt (MOOSEKER/TILNEY, 1975).

Durch das Netz aus Aktin- und Myosin (?) - Filamenten sind die Mikrovilli so fest in ihrer Unterlage, dem apikalen Zytoplasma des Enterozyten verankert, daß es sogar möglich ist, den ganzen Zellapex mitsamt seinen Mikrovilli vom Enterozyten zu lösen, ohne der restlichen Zelle Schaden zuzufügen (BRUNSER/LUFT, 1970). Eine weitere Funktion der Filamente liegt in der Stabilisierung der Mikrovilli (BRUNSER/LUFT, 1970) einerseits und in ihrer Bedeutung als kontraktile Elemente andererseits (MOOSEKER/TILNEY, 1975).

Von den Spitzen der Mikrovilli aus erstrecken sich feine verzweigte Filamente in das Darmlumen. Dieses Netz aus Filamenten bildet die Glykokalyx und besteht aus sauren Mucopolysacchariden. Die Glykokalyx kann die Mikrovilli um 0,1 bis 0,5 μm überragen. Die Dicke der einzelnen Filamente liegt bei 25 bis 50 $\text{\AA}$ (FAWCETT, 1973).

Zwischen den Mikrovilli und unterhalb ihrer Basis befinden sich Vesikel - die Bürstensaumvesikel. Diese Vesikel werden durch Ausknospung von den Mikrovilli des Bürstensaums gebildet. Sie behalten ihre ursprüngliche Orientierung bei, nachdem sie von der Oberfläche freigekommen sind, d.h. die nach außen orientierte Seite der Membran bildet auch die Oberfläche des Vesikels - die "rechte Seite" bleibt also außen (HAASE et al., 1978; HEARN et al., 1981).

Wie der Nachweis von Enzymen und Vesikeln bereits vermuten läßt, kommt den Mikrovilli eine zweifache Funktion zu:

1. Die Funktion als Verdauungsorganellen unter Zuhilfenahme der an der Membran lokalisierten Enzyme (GRAY/COOPER, 1971; SAJONSKI/SMOLLIICH, 1972).
2. Die Funktion als Absorptionsorganellen, wobei die Absorption mittels Diffusion, aktivem Transport, Mikropinozytose und Persorption erfolgt (GARDNER et al., 1970; SAJONSKI/SMOLLIICH, 1972).

Die Aufgabe der Glykokalyx könnte dabei darin bestehen, als Barriere für große Nahrungsteile zu wirken (FAWCETT, 1973). Eine andere Aufgabe wird im Zurückhalten von Vesikeln an der Membranoberfläche gesehen (ITO, 1969).

Zu 2.

Nachfolgend sollen die Strukturmerkmale hervorgehoben werden, die die Vorläuferzellen des Enterozyten vom reifen Enterozyten unterscheiden.

Der in den Krypten angesiedelte undifferenzierte Enterozyt ist gedrungenener in seiner Form, der basal liegende Kern ist groß, die Zelle wird oft in Mitose beobachtet (SHINER, 1983). Kerneinschlußkörperchen werden bei undifferenzierten Enterozyten nicht gefunden. Beim Pferd finden sich wesentlich

mehr zytoplasmatische Granula als bei allen anderen Spezies. Diese Granula bilden dann im Laufe des Zellwachstums die bereits erwähnten "nuclear bodies" (DOYLE, 1980). Die freien Ribosomen sind zahlreich, der Golgi-Komplex ist schwach entwickelt, letzteres gilt auch für das granuläre und agranuläre ER und die Mitochondrien. Die Mikrovilli dieser Zellen sind kürzer und dicker als die des reifen Enterozyten (SHINER, 1983).

Auch hinsichtlich ihrer Funktionsfähigkeit im Sinne der Verdauung unterscheiden sich die undifferenzierten Enterozyten von den reifen Zellen: die undifferenzierte Saumzelle ist reich an Enzymen für die Zellteilung, enthält aber keine spezialisierten Verdauungsenzyme (FORTIN-MAGANA et al., 1970; JOS et al., 1967).

Im Laufe des weiteren Zellwachstums gewinnt die Zelle an Höhe und ER, Golgi-Komplex und Mitochondrien werden zahlreicher und nehmen ihre charakteristische Position innerhalb der Zelle ein. Die Mikrovilli werden höher und schlanker (SHINER, 1983).

Eine besondere Form des jugendlichen Enterozyten ist die in den Krypten gelegene M-Zelle (M = microfold, aufgrund der Invaginationen auf der Oberfläche). Auf ihrer Oberfläche finden sich nur wenige Mikrovilli mit einer schwach entwickelten Glykokalyx. Diese Besonderheiten, ebenso wie das Fehlen von Lysosomen, zeigen, daß diese Zelle speziell für den Transport von Antigen bestimmt ist. Sie ist denn auch in der Lage, Makromoleküle aus dem Darm zu resorbieren, und bringt somit Antigene aus dem Lumen in Kontakt mit den ihr benachbarten Peyerschen Plaques. Nur bei sehr großem Antigenangebot erfolgt die Resorption auch über die anderen Enterozyten (WALKER/ISSELBACHER, 1977; OWEN/NEMANIC, 1978; FAHRLÄNDER, 1982).

b) Becherzellen

Über die Becherzelle, im englischen Schrifttum "goblet cell" genannt, sind vor allem Informationen, die sich auf den Menschen beziehen, erhältlich (MARSH/SWIFT, 1969; FAWCETT, 1973; BARGMANN, 1977; NEUTRA/SCHAEFFER, 1977; SHINER, 1983). Die Becherzelle der Ratte behandeln u.a. folgende Publikationen: KUROSUMI et al., 1981; MADARA und TRIER, 1982. Des weiteren stehen detaillierte Veröffentlichungen zum Frettchen (PODDAR/JACOB, 1979) und zum Pferd (DOYLE, 1980) zur Verfügung.

Allgemeingültige Abhandlungen unabhängig von der Tierspezies finden sich bei: KRÖLLING und GRAU, 1960; SAJONSKI und SMOLLICH, 1972; STINSON und CALHOUN, 1976.

Im folgenden soll die Becherzelle beschrieben werden, wie sie unabhängig von den tierartlichen Unterschieden beobachtet werden kann.

Ebenso wie beim Enterozyten können auch bei der Becherzelle keine morphologischen Veränderungen festgestellt werden, was die drei Dünndarmabschnitte betrifft. Lediglich die Häufigkeit des Vorkommens dieser Zelle weist Unterschiede auf. Die Becherzelle ist zwei- bis dreimal häufiger im kaudalen Teil anzutreffen (STINSON/CALHOUN, 1976). Sie findet sich sowohl im Bereich der Krypten als auch im Epithel der Zotten. Am blinden Ende der Lieberkühnschen Krypten des Dünndarms sind die Becherzellen nur beim Wiederkäuer zu beobachten (KRÖLLING/GRAU, 1960). Dabei sind die Becherzellen der Krypten kleiner, aber zahlreicher als im Zottenepithel (KRÖLLING/GRAU, 1960; BARGMANN, 1977).

Die Becherzellen erscheinen im Lichtmikroskop als einzellige, kelchförmige muköse Drüse, deren Form je nach Menge des alkalischen Schleims variiert (SAJONSKI/SMOLLICH, 1972; STINSON/CALHOUN, 1976). Im Rasterelektronenmikroskop sind auf der Zottenoberfläche runde oder ovale Öffnungen von 3 bis 8 μ m Durchmesser zu sehen. Diese Öffnungen stellen die Mündungen

der Becherzellen ins Lumen dar. Die unterschiedliche Form der Mündungen ist wahrscheinlich auf die verschiedenen Sekretionsstadien der betreffenden Becherzelle zurückzuführen (MARSH/SWIFT, 1969; OHASHI, 1975).

Im Elektronenmikroskop lassen sich im ovalen Kern von Becherzellen der mittleren und oberen Kryptenregion Sphäridien erkennen. Sie entstehen zu dem Zeitpunkt, wo die Schleimsekretion ihren Anfang nimmt. In reifen Becherzellen werden sie nur selten gefunden (DOYLE, 1980). Auch die Organellen stellen sich im Elektronenmikroskop dar: Das perinucleäre ER, der oftmals schalenförmige supranucleär gelegene Golgi-Komplex und die zahlreichen Mitochondrien. Die Organellen werden bei der reifen Becherzelle zusammen mit dem Kern zur Zellbasis gedrängt, so daß die oberen zwei Drittel mit Ausnahme eines schmalen randständigen Zytoplasmastreifens von Sekretgranula ausgefüllt sind (FAWCETT, 1973; STINSON/CALHOUN, 1976; BARGMANN, 1977). Die Schleimtröpfchen haben einen Durchmesser von 1 bis 3 μm , wobei die kleinen Granula für gewöhnlich eine größere Dichte zeigen als die großen (FAWCETT, 1973; CREAMER, 1974). Wie die Enterozyten, sind auch die Becherzellen mit ihren Nachbarzellen durch Zonulae occludentes und Zonulae adhaerentes verbunden (BARGMANN, 1977).

Die lumenseitige Oberfläche der Becherzellen ist ebenso wie bei den Saumzellen mit Mikrovilli besetzt (siehe Seite 11). Diese Mikrovilli sind allerdings etwas dünner als die der Enterozyten. Auch den Mikrovilli der Becherzellen ist eine Glykokalyx angelagert (ITO, 1969). Wie bereits erwähnt, entstehen die Becherzellen ebenso wie auch die Enterozyten aus undifferenzierten Stammzellen in der Kryptentiefe, wobei unklar ist, ob die Becherzelle und der Enterozyt die gleiche Stammzelle als Vorläufer haben oder ob verschiedene Typen von undifferenzierten Zellen als Vorläufer in Frage kommen (SHINER, 1983)

Bei fortschreitender Differenzierung synthetisiert die Becherzelle im granulären ER proteinreiches Material, das zum Golgi-Komplex gelangt, dessen Vesikel erweitert sind. In der Folge kommen zum Proteinbestandteil Kohlehydrate hinzu - die Bildung der Sekretionsgranula ist eingeleitet (SHINER, 1983). Im Laufe der weiteren Differenzierung kommen die Schleimgranula in engen Kontakt zueinander und verschmelzen, indem die Membranen der benachbarten Granula zunächst eine pentalaminäre Struktur bilden, die nachfolgend trilaminär wird, bis die Schleimgranula schließlich nur noch eine Membran voneinander trennt. Nachdem auch diese letzte Membran verschwunden ist, kommt es zur Ausstoßung des Schleims, wobei bei den oberflächlichen Granula eine Exozytose und bei den tiefer gelegenen Granula eine apokrine Sekretion zu beobachten ist (NEUTRA/SCHAEFFER, 1977; KUROSUMI et al., 1981). Das Sekret der Becherzellen ist mucopolysaccharidhaltig (SHINER, 1983). Beim Frettchen besteht es aus sialidase-labilen und -resistenten Sialomucinen (PODDAR/JACOB, 1979). Der Schleim wirkt als Schutzschicht für die Schleimhautoberfläche (SAJONSKI/SMOLICH, 1972). Nach abgeschlossener Sekretion kollabiert die Becherzelle, ihre Vitalität aber bleibt erhalten - ein neuer Sekretionsvorgang kann beginnen (SHINER, 1983). Wenn die Becherzelle auch ihre Vitalität beim Sekretionsvorgang nicht einbüßt, ist doch ihre Lebensdauer auf wenige Tage begrenzt: etwa 10 Tage werden dafür veranschlagt (CHENG/LEBLOND, 1975a).

c) Enteroendokrine Zellen

Die endokrinen Zellen des Gastrointestinaltrakts - auch "enteroendokrine Zellen" genannt -, der Gallengänge und Pankreasausführungsgänge werden heute unter dem Begriff "gastroenteropankreatisches endokrines System" (GEP-SYSTEM) zusammengefaßt (FORSSMANN, 1970; POLAK et al., 1976; Übersicht bei GRUBE, 1976a)).

Die meisten Veröffentlichungen finden sich über die enteroendokrinen Zellen des Menschen (GONZÁLES-ANGULO et al.,

1967; PEARSE et al., 1970; FUJITA/KOBAYASHI, 1973; TATEISHI, 1975; CAPELLA et al., 1976; DUBOIS et al., 1976; FORSSMANN et al., 1978; GIACOSA et al., 1979; GRUBE/FORSSMANN, 1979; HELMSTAEDTER et al., 1979; BUCHAN/POLAK, 1980; SOLCIA et al., 1980; GRUBE, 1982). Über die enteroendokrine Zelle der Nagetiere Ratte, Hamster und Maus gibt es Publikationen u.a. von ODARTCHENKO et al., 1970; CHENG und LEBLOND, 1975 a) und b); GRUBE, 1976 a) und b); HAHN VON DORSCHKE et al., 1977; LARSSON und Rehfeld, 1978. Auch mit den enteroendokrinen Zellen des Hundes beschäftigen sich mehrere Autoren: POLAK et al., 1971; KUBEŠ et al., 1974; PEARSE et al., 1974; BUFFA et al., 1975; POLAK et al., 1975; FRIGERIO et al., 1977. Daneben befassen sich einige Autoren auch mit den enteroendokrinen Zellen des Schweins: PEARSE et al., 1974; BUFFA et al., 1975; POLAK et al., 1975.

Während die enteroendokrinen Zellen, seit 1907 auch als "enterochromaffine Zellen" bezeichnet, schon seit 1870, dem Jahr ihrer Erstbeschreibung durch HEIDENHAIN, bekannt sind, blieb ihre Funktion lange Zeit verborgen. VIALLI und ERSPAMER konnten schließlich 1937 eine Substanz den enterochromaffinen Zellen zuordnen, die sie als "Enteramin" bezeichneten. Später wurde diese dem 5-Hydroxytryptamin gleichgesetzt. Im Laufe der Zeit führten wachsende Erkenntnisse zu der Einsicht, daß die endokrinen Zellen im Magendarmepithel nicht nur durch einen Zelltyp repräsentiert werden, sondern daß mehrere verschiedene Zellen - außer mit der Synthese von Serotonin - auch mit der von Gastrin, Enteroglukagon, Sekretin etc. befaßt sein müssen.

Durch die Einführung fluoreszenzmikroskopischer, elektronenmikroskopischer und immunhistochemischer Methoden (CHRISTIE, 1955; FALK, 1962; MC GUIGAN, 1968; POLAK, 1971) konnten immer mehr endokrine Zellen aufgrund ihrer Lokalisierung, der Struktur ihrer Sekretgranula und der Zuordnung der Polypeptidhormone voneinander abgegrenzt werden (GRUBE, 1976 a)).

Gemeinsamkeiten der enteroendokrinen Zellen

Die endokrinen Zellen des Dünndarms sind - je nach Zellart mit unterschiedlicher Präferenz - in erster Linie in den Krypten, aber auch im Epithel der Brunnerschen Drüsen und im Bereich der Zotten zu finden. Dabei ist das Verhältnis von endokrinen Zellen zu nicht-endokrinen Epithelzellen sehr klein und nimmt zudem vom Duodenum über das Jejunum und Ileum zum Rektum kontinuierlich ab (CAPELLA et al., 1976).

Bei aller unterschiedlichen Lokalisation und ihren verschiedenartigen histochemischen Eigenschaften weisen die enteroendokrinen Zellen dennoch eine Reihe von Gemeinsamkeiten auf.

Zur Lebensdauer gibt es zwei Theorien. Die erste Version führt die enteroendokrine Zelle auf eine Stammzelle zurück, aus der auch der Enterozyt, die Becherzelle und die Panethsche Zelle hervorgehen (CHENG/LEBLOND, 1975 b)). Gemäß dieser Theorie hat die endokrine Zelle eine Lebensdauer von 4 Tagen (CHENG/LEBLOND, 1975 a)).

Die zweite Theorie stützt sich auf die morphologischen und cytochemischen Ähnlichkeiten zwischen Nervenzellen und endokrinen Zellen und geht von einem gemeinsamen neuroectodermalen Ursprung aus. In diesem Fall wäre auch beiden Zellen eine lange Lebensdauer - bis zu 120 Tage - gemeinsam (PEARSE/TAKOR-TAKOR, 1976; GRUBE/FORSSMANN, 1979). Auch ODARTCHENKO lieferte Hinweise für einen langsamen Turnover (ODARTCHENKO et al., 1970).

Ebenso wie die Enterozyten wandern auch die endokrinen Zellen des Dünndarms von den Krypten in die Zottenspitzen. Die Tatsache, daß in den Krypten im allgemeinen mehr endokrine Zellen zu beobachten sind als in den Zotten, ist dadurch zu erklären, daß eventuell einige Zellen den Weg zu den Zotten nicht überleben bzw. die aktive Peptidsynthese einstellen. Eine andere Möglichkeit bestünde darin, daß die Migrations-

rate sehr niedrig ist und somit der Zellverlust an der Zotten-
spitze den Nachschub aus den Krypten übersteigt (BUCHAN/POLAK
1980).

Eine Ausnahme bildet die Sekretin - produzierende Zelle im
Dünndarm des Menschen, die nur im Bereich der Zotten zu fin-
den ist. Wie diese Zelle von den Krypten zu den Zotten gelangt,
ohne entdeckt zu werden, ist unklar (POLAK et al., 1971).

Auch morphologisch gibt es eine Reihe von Strukturmerkmalen,
die für alle endokrinen Zellen des Dünndarms gelten. Im
Lichtmikroskop sind die enteroendokrinen Zellen als oval
oder pyramidenförmig in den Darmkrypten und als säulenförmig
im Zottenepithel zu erkennen. Ihr im allgemeinen runder Kern
liegt basal, das Zytoplasma ist heller als das der benach-
barten nicht-endokrinen Zellen. Die Sekretgranula sind vor
allem in der oft verbreiterten und manchmal mit Fortsätzen
versehene Basalregion zu finden. Die enteroendokrinen
Zellen stehen bis auf wenige Ausnahmen (z.B. EC - like cells
im Magen) mit dem Lumen in Verbindung - sog. "offener Typ"
im Gegensatz zum "geschlossenen Typ" (GRUBE/FORSSMANN, 1979).

Im Elektronenmikroskop zeigt sich ebenfalls das vergleichs-
weise helle Zytoplasma. Der Zellkern ist rund bis oval,
manchmal etwas gelappt, mit randständigem Chromatin. Die Mi-
tochondrien vom Cristatyp sind klein und länglich. Der Golgi-
Apparat ist gut entwickelt und liegt para- oder supranucleär.
Sowohl granuläres als auch agranuläres ER, meist in Form
von Vesikeln, ist zu beobachten, wobei die Anordnung inner-
halb der Zelle je nach Zelltyp verschieden ist. Die freien
Ribosomen treten in erster Linie als Polysomen auf. Lyso-
somen finden sich ebenso wie mikropinozytotische Vesikel,
letztere hauptsächlich nahe der Zellbasis. Eine Ausbildung
von apikal gelegenen Mikrotubuli und in Kernnähe befindlichen
Mikrofilamenten ist zu vermerken (GRUBE/FORSSMANN, 1979)

Weicht die bislang beschriebene Zellstruktur im wesentlichen
nicht von der des Enterozyten ab, so verfügen die endokrinen

Zellen dennoch über ein besonderes Merkmal: die basal gelegenen Sekretgranula, die je nach Zelltyp in Größe, Form und Elektronendichte variieren.

Die Verbindung zu den Nachbarzellen wird vor allem durch Desmosomen, aber auch durch Zonulae occludentes und Zonulae adhaerentes hergestellt. Sofern die Zellen das Lumen erreichen, ist ihre Oberfläche mit Mikrovilli ausgestattet, die für gewöhnlich dicker und länger sind als die der benachbarten nicht-endokrinen Zellen (GRUBE, 1976 a); GRUBE/FORSSMANN, 1979; BUCHAN/POLAK, 1980; SOLCIA et al., 1980).

Diese Mikrovilli üben eine Rezeptorfunktion für physikalische und chemische Stimuli aus dem Lumen aus. Die Stimulation resultiert in einer Ausschüttung der enteralen Hormone durch Exozytose an der lateralen oder basalen Fläche der Zelle. Bevor die Peptide und Amine ins Blutgefäßsystem gelangen, können sie auf Strukturen wirken, die den endokrinen Zellen benachbart sind (Nervenendungen, glatte Muskelfasern, Blutgefäßwände). Man spricht hier von parakrinen Effekten im Gegensatz zu endokrinen Effekten, wenn die Hormone nach Eintreten in die Zirkulation auf die Zellen des ganzen Organismus wirken (FUJITA/YANATORI, 1976; GRUBE/FORSSMANN, 1979).

Die Polypeptidhormone wirken also als endokrine und parakrine Transmitter, wobei wirklich endokrine Funktionen bislang nur im Magendarmtrakt beobachtet wurden - andere Gewebe mit endokrinen Zellen zeigen wahrscheinlich parakrine Aktivität (SOLCIA et al., 1980).

Daneben berichtete GROSSMAN 1979 über das Auftreten einiger Polypeptidhormone sowohl in den enteroendokrinen Zellen als auch in den Neuronen von Gehirn und Gastrointestinaltrakt und schrieb diesen Hormonen somit auch eine Wirkung als Neurotransmitter zu (GROSSMAN, 1979).

In den endokrinen Zellen sind oftmals nicht nur Polypeptide, sondern auch biogene Amine enthalten.

PEARSE et al. bezeichneten 1970 endokrine Zellen, die außer ihren Polypeptidhormonen noch biogene Amine enthalten und deren direkte Vorläufer aufnehmen und decarboxylieren, als APUD-Zellen (amine precursor uptake and decarboxilation).

Untersuchungen bei der Ratte, der Katze und dem Affen bestätigen, daß APUD-Zellen grundsätzlich Amine enthalten. Außer der EC-Zelle, die Serotonin enthält, gehört zu den APUD-Zellen auch noch die Histamin enthaltende ECL-Zelle des Magens (GRUBE, 1982). Allerdings ist der Gehalt der endokrinen Zellen an biogenen Aminen - mit Ausnahme der EC-Zellen, die immer Serotonin enthalten - von Spezies zu Spezies verschieden. So wurden bei der Ratte im Dünndarm nur in der EC-Zelle biogene Amine gefunden, während bei der Katze auch andere endokrine Zellen außer ihrem Polypeptidhormon Monoamine enthalten (GRUBE, 1976 b)). Die Aufgabe der Amine liegt vermutlich darin, die Sekretion der Polypeptidhormone zu beeinflussen (FUJITA/KOBAYASHI, 1973).

Wurden im Vorhergehenden die gemeinsamen Eigenschaften der enteroendokrinen Zellen abgehandelt, so soll nun auf die Besonderheiten der einzelnen Zelltypen eingegangen werden. Dazu erscheint zunächst eine Bemerkung zur Nomenklatur erforderlich.

Während früher die Bezeichnung der endokrinen Zellen des Magendarmtraktes vorwiegend nach morphologischen oder färbischen Gesichtspunkten erfolgte, hat sich seit 1970 eine Nomenklatur durchgesetzt, die ähnlich wie die der Zellen des endokrinen Pankreas die endokrinen Zelltypen mit Großbuchstaben bezeichnet; z.B. EC-Zelle für enterochromaffine Zelle, L- bzw. I- bzw. S-Zelle für large- bzw. intermediate bzw. small-granules containing cell, G-Zelle für Gastrin-Zelle etc. (GRUBE, 1982). Nicht nur die Nomenklatur ist wenig einheitlich, sondern auch über die Zahl der endokrinen Zellen im gesamten GEP (gastroenteropankreatisches endokrines

System), wie auch im Intestinum des Menschen war man sich lange im unklaren. KOBAYASHI et al. fanden 1970 fünf Zelltypen im Duodenum, CAVALLERO et al. 1972 sieben Typen im ganzen Intestinum, FREXNIOS et al. 1973 sechs Typen im Duodenum, OSAKA et al. 1973 vier Typen im Jejunum und Ileum. 1976 konnten dann CAPELLA et al. zehn Zelltypen insgesamt im menschlichen Dünndarm nachweisen (CAPELLA et al., 1976), während im gleichen Jahr GRUBE für den Dünndarm der Ratte zehn Zelltypen beschreibt (GRUBE, 1976 a)). In der jüngsten Veröffentlichung (GRUBE, 1982) sind dreizehn Zelltypen aufgeführt.

Ultrastrukturelle und funktionelle Beschreibung der einzelnen Zelltypen

In der folgenden Tabelle sind Mittelwerte angegeben, da die Granulagrößen sowohl für die Granula einzelner Zellen als auch für gleichartige Zellen verschiedener Spezies variieren. Die Beschreibung der Granula bezieht sich auf in Glutaraldehyd fixiertes, in OsO_4 nachfixiertes Gewebe.

Die Tabelle wurde aus den Angaben folgender Autoren zusammengestellt:

FORSSMANN und ORCI, 1969; PEARSE et al., 1970; FORSSMANN, 1970; POLAK et al., 1971; LARSSON et al., 1974; PEARSE et al., 1974; BUFFA et al., 1975; POLAK et al., 1975; CAPELLA et al., 1976; GORGAS und BÜCK, 1976; FORSSMANN und ITO, 1976; GRUBE, 1976 a); FORSSMANN et al., 1978; GIACOSA et al., 1979; BUCHAN und POLAK, 1980; SOLCIA et al., 1980.

Zur Spalte "Besonderheiten" ist im einzelnen noch auszuführen:

EC-Zellen

Über die Lage der EC-Zellen sind sich die Autoren nicht einig. Während GRUBE (1976) behauptet, sie seien gleichmäßig auf Zotten- und Kryptenepithel verteilt (GRUBE, 1976 a)),

Tab. 1: Übersicht der Zelltypen und deren Charakteristika.

Zelltyp	Vorkommen	Sekretgranula	Besonderheiten	Sekretionsprodukt
EC-Zellen (am häufigsten)	Duodenum (Oberfläche u. Drüsenepithel), Jejunum, Ileum	350 nm, polymorph homogen, kein Halo, in d. Zotten weniger u. kleiner als i. d. Krypten	siehe unten	Serotonin Motilin Substanz P(1) (EC-Zellen)
D-Zellen	Krypten d. Duodenum, Brunner'sche Drüsen, selten im Jejunum	450 nm, rund, homogen, feinkörnig, unscharf begrenzt	siehe unten	Somatostatin
D ₁ -Zellen	Duodenum (besonders Brunner'sche Drüsen)	200 nm, rund, homogen, feinkörnig, unscharf, begrenzt		VIP (1) (vasoactive intestinal Peptide)
G-Zellen	Krypten d. Duodenum, Brunner'sche Drüsen, bes. im Anfangsteil d. Duodenums	200 nm, rund, inhomogen, verwaschene Grenzen, Halo	Affe: ähnlich den EC-Zellen (wie auch Katze) sonst s. unten	Gastrin
S-Zellen	Duodenum (bes. oberer Teil d. Krypten, Zottengrund) Jejunum (bes. proximal)	200 nm, rund, inhomogen, unscharf begrenzt, Halo		Sekretin
I-Zellen	Duodenum, Jejunum (bes. proximal), selten Ileum	250 nm, rund, homogen, Halo		Cholecystochinin
K-Zellen	Duodenum u. prox. Jejunum, selten dist. Jejunum u. Ileum bes. i. d. Krypten	400 nm, rund, homogen	siehe unten	GIP (gastric inhibitory peptide)
F-Zellen	Besonders im dist. Dünndarm, insges. aber relativ selten	150-300 nm, rund		PP (pankreatisches Polypeptid)
R-Zellen	Ileum	200 nm, rund, Halo		
L-Zellen	distaler Dünndarm, Brunner'sche Drüsen	300 nm, rund	siehe unten	GLI (Glucagon-like immunoreactivity)

stellte PEARSE (1974) fest, sie seien vor allem in den Krypten zu finden (PEARSE et al., 1974).

Die Häufigkeit der EC-Zellen liegt bei 120 Zellen/250000 μm^2 Epithelfläche (GRUBE, 1976 a)).

Mehrere Gruppen von EC-Zellen werden beschrieben. KUBEŠ et al. (1974) teilten die EC-Zellen in zwei Gruppen ein.

1. EC-Zellen mit Sekretgranula, deren Membran dicht dem Granuluminhalt anliegt.

2. EC-Zellen mit einer vom Inhalt durch einen Spalt getrennten Membran.

(KUBEŠ et al., 1974).

Dagegen berichteten SOLCIA et al. (1976) von drei EC-Zelltypen, einem duodenalen, einem gastralen und einem intestinalen (SOLCIA et al., 1976).

Auch hinsichtlich der von der EC-Zelle synthetisierten Hormone kursieren unterschiedliche Befunde.

1974 fanden PEARSE et al. als erste, daß Motilin der EC-Zelle des Dünndarms entstammt, nicht aber der des Dickdarms oder des Magens (PEARSE et al. 1974). Dies wurde 1975 von POLAK et al. bestätigt (POLAK et al., 1975) und 1979 von HELMSTAEDTER et al. in bezug auf den Menschen widerlegt, bezüglich des Affen aber teilweise akzeptiert (HELMSTAEDTER et al., 1979).

1975 stellten PEARSE und POLAK die Hypothese auf, Substance P werde in den EC-Zellen des gesamten Intestinaltrakts gespeichert (PEARSE/POLAK, 1975).

D-Zellen

Die D-Zellen haben lange Zytoplasmafortsätze, die an anderen Zelltypen (z.B. Gastrin-Zellen) enden. Die Funktion dieser Zellen wird somit durch Somatostatin beeinflusst.

D-Zellen verfügen also über parakrine regulatorische Fähig-

keiten. Ähnliche Fortsätze sind auch im Dickdarm an EC-Zellen vorhanden (LARSSON et al., 1979).

Der apikale Teil der Zelle hat Verbindung zum Lumen (BUCHAN/POLAK, 1980).

G-Zellen

Innerhalb des Duodenums sind die G-Zellen nicht gleichmäßig verteilt. So sind in der Schleimhaut des Bulbus duodeni mehr G-Zellen zu beobachten als kaudal davon (GIACOSA et al., 1979).

Die G-Zellen des Dünndarms sind klar von denen des Magens zu trennen, deren weniger elektronendichte Granula mit einem mittleren Durchmesser von 300 nm weitaus größer sind (BUCHAN/POLAK, 1980).

Hinsichtlich der G-Zellen sind speziesabhängige Unterschiede zu vermerken. Bei einigen Spezies (z.B. Katze, Kaninchen und Maulwurf) enthält sie bisher nicht identifizierte aminhaltige Substanzen und/oder Peptide (GRUBE, 1976 a)).

LARSSON et al. haben 1974 die Gastrin-produzierenden Zellen bei der Ratte untersucht und festgestellt, daß deren Verteilungsmuster sich nicht von dem bei anderen Spezies unterscheidet, außer daß die Ratte vergleichsweise wenig Gastrin im Dünndarm hat (LARSSON et al., 1974).

K-Zellen

Da GIP (gastric inhibitory peptide) und Glicentin, ein Glucagonvorläufer, gemeinsame immunologische Reagenzien besitzen, wurde in der Vergangenheit oft behauptet, daß GIP von Glucagon-Zellen gespeichert wird. LARSSON und MOODY zeigten 1980 an Hand von Antisera verschiedener Spezifitäten, daß sich GIP in endokrinen Zellen im Duodenum und Jejunum befindet (LARSSON/MOODY, 1980). 1975 schon klassi-

fizierten BUFFA et al. die GIP-Zelle als K-Zelle mittels Proben des Dünndarms von Mensch, Schwein und Hund (BUFFA et al., 1975).

S-Zellen

Im Dünndarm der Ratte können keine S-Zellen gefunden werden (GRUBE, 1976 a)).

F-Zellen

Auch im Bereich der F-Zellen treten tierartliche Besonderheiten auf. Die Granula der F-Zelle des Menschen sind klein, rund und elektronendicht, während die des Hundes als groß, rund und weniger elektronendicht charakterisiert werden (BAETENS et al., 1976).

Darüber hinaus konnten weitere endokrine Zellen beobachtet werden:

FRIGERIO et al. haben 1977 im Ileum des Hundes einen weiteren Zelltyp gefunden: eine Zelle, die Neurotensin enthält. Sie unterscheidet zwei Formen. Die eine Form läßt sich mit der GLI-Zelle gleichsetzen, die andere wird als N-Zelle bezeichnet (FRIGERIO et al., 1977).

HAHN v. DORSCHÉ et al. fanden 1977 im oberen Dünndarm des Hamsters in den Glandulae intestinales pseudocyanin-positive Zellen, die vermutlich Insulin bilden. Unklar ist, ob es sich um phylogenetische Relikte (FERNER/KERN, 1969) oder entodermale Absprengsel handelt (SASAGAWA et al., 1974; HAHN v. DORSCHÉ et al., 1977).

d) Panethsche Zellen

Beiträge zur Ultrastruktur der Panethschen Zellen wurden vorwiegend am Menschen (SINGH, 1971; SHINER, 1983) und an Labortieren erarbeitet (OTTO, 1973 a); CHENG/LEBLOND, 1975 b); ELMES, 1976; ERLANDSEN et al., 1976; LOPEZ-LEWELLYN/ERLANDSEN, 1980).

Die Panethsche Zelle ist beim Menschen, beim Wiederkäuer und beim Pferd beobachtet worden, wogegen sie beim Schwein und Fleischfresser fehlt (STINSON/CALHOUN, 1976). Sie ist bei den aufgeführten Spezies regelmäßig im gesamten Dünndarm festzustellen (OTTO, 1973 a); LOPEZ-LEWELLYN/ERLANDSEN, 1980). Die Zellen sind allerdings nicht gleichmäßig verteilt. Die Mehrzahl der Autoren berichtet von einer Zunahme zum Ileum hin (ELMES, 1976; LOPEZ-LEWELLYN/ERLANDSEN, 1980). Nur SINGH (1971) beobachtete eine größere Häufigkeit der Panethschen Zellen im rostralen und kaudalen Teil des Dünndarms und eine Abnahme im mittleren Teil (SINGH, 1971). Die Panethschen Zellen liegen mit Ausnahme des Duodenums nur im Kryptengrund. Im Duodenum kommen sie vereinzelt auch in der Kryptenhalsregion vor (OTTO, 1973 a)).

Die Panethschen Zellen differenzieren sich möglicherweise zusammen mit den Becherzellen aus einer gemeinsamen Stammzelle (CHENG/LEBLOND, 1975 b)).

Die mittlere Lebensdauer der Panethschen Zellen der Maus soll mindestens 21 Tage betragen, die der Panethschen Zelle eines Menschen sogar 150 bis 200 Tage (OTTO, 1973 a)).

Die Zellen sind pyramidenförmig mit basal gelegenen rundlich-ovalem Kern, der manchmal auch Invaginationen aufweisen kann. Der Kern zeichnet sich durch einen prominenten Nucleolus, durch im Elektronenmikroskop gut sichtbare Kernporen und mäßige periphere Chromatinkondensation aus. Der Golgi-Apparat ist gut entwickelt - seine Vesikel bilden die Hüllmembran der Sekretgranula. Diese Granula liegen zwischen

Kern und Apex und enthalten homogenes, im Lichtmikroskop intensiv eosinophiles Material. Die Granula der Panethschen Zelle sind kleiner als die der Becherzelle und fließen zudem nicht zusammen, sondern bleiben bis zu ihrer apo- und merokrinen Sekretion in das Lumen voneinander getrennt. Das Material der Granula enthält Mucoproteine, Kohlehydrate, Lysozym, Zink und Calcium. Damit sind die Panethschen Zellen der einzige Ort, an dem Lysozym, ein bakteriolytisches Enzym, gefunden werden kann. Zink und Calcium wirken aktivierend und stabilisierend auf Lysozym. Es ist somit möglich, daß die Panethschen Zellen einen bakteriostatischen und bakteriolytischen Effekt ausüben. ERLANDSEN et al. (1976) fanden in Panethschen Zellen der Ratte IgA und schlossen daraus, daß sie Mikroorganismen oder Immunkomplexe, die mit IgA behaftet sind, phagozytieren (ERLANDSEN et al., 1976).

An weiteren Zellorganellen enthalten die Panethschen Zellen Mitochondrien, ER und Lysosomen. Die Verbindung zu den Nachbarzellen wird durch Zonulae occludentes und Zonulae adherentes hergestellt. Der mikrovillöse Saum der Zelloberfläche ist unregelmäßig; die Mikrovilli sind kurz und plump. Während ebenso wie bei den Enterozyten eine Glykokalyx ausgebildet ist, läßt sich ein Terminalnetz im allgemeinen nicht nachweisen (OTTO, 1973 a); SHINER, 1983).

e) Intraepitheliale Zellen

Zu den epithelialen Zellen des Dünndarms im eigentlichen Sinn sind die bisher beschriebenen Zellen zu zählen: Enterozyten, Becherzellen, endokrine Zellen und Panethsche Zellen. Außer diesen Zellen sind im Epithel weitere zu finden, die morphologisch ihren Pendants im Bindegewebe bzw. im Blut entsprechen und zu den genannten Zellen keine Verbindung, wie z.B. Desmosomen unterhalten. Diese Zellen machen einen Anteil von bis zu 20% der Lamina epithelialis des Dünndarms aus (COLLAN, 1972).

1. Theliolymphozyten

Die Theliolymphozyten sind intraepitheliale Lymphozyten. Sie repräsentieren den größten Teil der nichtepithelialen Zellen der Lamina epithelialis und machen etwa ein Sechstel der Zelloberfläche des Darms aus (KAGNOFF, 1981). Den Berichten über diese Zellen liegen meist Untersuchungen an Labortieren, Ratte und Maus, (I) und am Menschen (II) zugrunde.

(I): ANDREW, 1966; FICHTELIUS et al., 1968; COLLAN, 1972; MARSH, 1975; ROPKE und EVERETT, 1976; MAYRHOFER, 1980;
(II): TONER und FERGUSON, 1971; SELBY et al., 1981 a) und b); SHINER, 1983.

Theliolymphozyten werden im Epithel sowohl der Zotten als auch der Krypten beobachtet (SELBY et al., 1981 a)). Dabei werden im Kryptenbereich einige Lymphozyten in Mitose festgestellt, wogegen in den Zotten degenerierte Lymphozyten vorkommen sollen (SELBY et al., 1981 a)).

ANDREW (1966) und FICHTELIUS et al. (1968) fanden, daß bis zu 12% der Lymphozyten weniger als 3 Tage alt sind.

Die Mehrzahl der Theliolymphozyten liegen zwischen den Zytoplasmafortsätzen besonders spezialisierter Epithelzellen, den M-Zellen, nahe der Basalmembran des Epithels (TONER/FERGUSON, 1971; KAGNOFF, 1981; SHINER, 1983). Die Lymphozyten werden aber auch beim Durchqueren der Basalmembran und im Lumen des Dünndarms gefunden (TONER/FERGUSON, 1971; SHINER, 1983).

Die intraepithelialen Lymphozyten sind sehr unterschiedlich in der Größe. Die meisten, d.h. etwa 90% der Lymphozyten im Epithel des Dünndarms, sind zwischen 5 und 9 μm groß, 5% der Lymphozyten haben einen Durchmesser, der kleiner als 5,5 μm ist, und die restlichen 5% verfügen über einen Durchmesser von mehr als 10 μm , was zu der Annahme führte, es handle sich um Immunoblasten (MARSH, 1975).

Auch die Form der Lymphozyten ist sehr unterschiedlich. Einige sind rund, andere länglich mit Pseudopodien, andere

wiederum haben eine unregelmäßige amöboide Form. Der zentrale Kern ist elektronendicht und hat oft einen kompakten Nucleolus. Ribosomen, granuläres ER und Mitochondrien sind ebenso vorhanden wie der Golgi-Komplex. Zudem finden sich oft multivesiculäre Körper und kleine, homogene, von einer Membran umgebene Granula, die Ähnlichkeit zeigen mit Lysosomen. An der Oberfläche der Lymphozyten treten manchmal mikropinozytotische Bläschen auf (TONER/FERGUSON, 1971; COLLAN, 1972).

Die Frage, zu welchem Prozentsatz die Subpopulationen, d.h. B- und T-Lymphozyten vertreten sind, ist noch nicht eindeutig beantwortet, wenn auch übereinstimmend festgestellt wird, daß es sich bei der Mehrzahl der Theliolymphozyten um T-Lymphozyten handelt (FICHTELIUS et al., 1968; ROPKE/EVERETT, 1976; MAYRHOFER, 1980; SELBY et al., 1981 b). SELBY et al. (1981) geben den Prozentsatz der T-Lymphozyten mit 97 - 99% für den proximalen Dünndarm und 93% für das Ileum an, was gleichermaßen für das Epithel der Krypten wie für das der Zotten gilt (SELBY et al., 1981 b)). Während die anderen Autoren den restlichen Prozentsatz für B-Lymphozyten halten, konnten SELBY et al. (1981) keine B-Lymphozyten beobachten (SELBY et al., 1981 b)). MAYRHOFER unterschied eine Population, die Granula beinhaltet und eine Population ohne Granula, wobei er erstere für thymus-abhängig, letztere für "bonemarrow-derived" hielt (MAYRHOFER, 1980).

Aufgrund der Lokalisation und der mikropinozytotischen Vesikel kann folgende Hypothese über die Funktion der Theliolymphozyten aufgestellt werden: Die Theliolymphozyten, die wahrscheinlich aus der Lamina propria stammen, kommen in Kontakt mit dem Antigen im Darmlumen, das aufgenommen oder an der Oberfläche des Lymphozyten getragen wird. Die so beladenen Lymphozyten durchqueren das Epithel und die Basalmembran und reagieren in der Lamina propria mit Makrophagen oder anderen Lymphozytenpopulationen. Die T-Lymphozyten spielen eventuell auch eine Rolle als zytotoxische Zellen bei der Kontrolle von Virus-

infektionen und Tumorwachstum (SELBY et al., 1981 a) und b)).

Laut MARSH (1975) können sich die Lymphozyten im Epithel in T- und seltener in B-Blasten transformieren (MARSH, 1975).

Unklar ist, ob die Theliolymphozyten nur eine Manifestation der zellulären Immunität gegen Nahrungs- und bakterielle Antigene sind, oder ob ihnen weitreichendere immunologische Funktionen zukommen (TONER/FERGUSON, 1971).

2. Andere intraepitheliale Zellen

Außer den Lymphozyten werden in der Lamina epithelialis eosinophile Granulozyten, Mastzellen und gelegentlich Makrophagen gefunden (TONER/FERGUSON, 1971; COLLAN, 1972).

Sowohl die eosinophilen Granulozyten als auch die Mastzellen gleichen in ihrer Morphologie den entsprechenden Zellen der Lamina propria (siehe dort). Sie befinden sich ebenso wie die Mehrzahl der Theliolymphozyten in der basalen Region der Lamina epithelialis (DOBBINS et al., 1969; TONER/FERGUSON, 1971). Die Makrophagen hingegen liegen nicht in toto in der Lamina epithelialis. Dort werden nur zytoplasmatische Fortsätze von Makrophagen, die in der Lamina propria liegen, beobachtet. Diese mit der Lamina epithelialis in Kontakt stehenden Pseudopodien enthalten keine Organellen außer Vesikel des agranulären ER und Granula (COLLAN, 1972).

Eine weitere Zelle wird von COLLAN (1972) als "globule leucocyte" (Schollenleukozyt) beschrieben. Es handelt sich hierbei um eine Zelle, die nur im Kryptenbereich und allenfalls an der Zottenbasis gefunden werden kann. Sie ist größer als ein Lymphozyt, ihr Kern ist oval; im Zytoplasma finden sich neben den üblichen Organellen Vakuolen und zahlreiche schwach eosinophile Granula. Ihre strukturellen Gemeinsamkeiten mit den Lymphozyten führen zu der Annahme, es handle sich um veränderte Lymphozyten (bei Schaf, Katze und Geflügel), wogegen das

Aussehen der Zelle im Elektronenmikroskop - zumindest beim Schaf - auf die Mastzelle und - bei der Ratte - auf die Plasmazelle als ihren Ursprung schließen läßt (COLLAN, 1972). CASTRO (1982) hingegen führte den Schollenleukozyt in jedem Fall auf die Mastzelle zurück, die sich nach ihrer Wanderung ins Epithel und nach Entleerung zum Schollenleukozyt entwickeln soll (CASTRO, 1982).

f) "Caveolated cells"

NABEYAMA und LEBLOND beschrieben 1974 eine sehr seltene Zelle - im Colon unter 1% der Epithelzellen - des Magens, Dick- und Dünndarms der Maus, die sie "caveolated cell" nannten (NABEYAMA/LEBLOND, 1974). Diese Zelle wurde außerdem noch bei der Ratte, dem Hund und dem Menschen gefunden (MC NABB, 1964; JOHNSON/YOUNG, 1968). Im Dünndarm kommt diese Zelle sowohl in den Krypten als auch in den Zotten von Duodenum, Jejunum und Ileum vor. Im Duodenum wurden "caveolated cells" auch an der Zottenspitze gefunden (NABEYAMA/LEBLOND, 1974).

Möglicherweise bringen diese Zellen die gleiche Wanderung von den Krypten zu den Zottenspitzen hinter sich wie andere Epithelzellen. Die Vermutung von JOHNSON und YOUNG, es handle sich um undifferenzierte Zellen (JOHNSON/YOUNG, 1968) haben NABEYAMA und LEBLOND an Hand der wenigen freien Ribosomen - undifferenzierte Zellen besitzen viele freie Ribosomen - entkräften können (NABEYAMA/LEBLOND, 1974).

Die Zellen zeigen einen schmalen Apex und eine breite Basis, die der Basalmembran aufliegt. Sowohl der Kern als auch das Zytoplasma sind blaß. Die Mitochondrien, die keine Granula intramitochondrialia enthalten, sind parallel zur Längsachse der Zelle angeordnet. Die Mikrovilli an der Zelloberfläche sind fast zweimal so breit wie die des benachbarten Enterozyten. Von den Mikrovilli aus reichen gerade Filamente bis in den Zellapex. Ein Terminalnetz existiert nicht. Besonders charakteristisch sind tiefe Invaginationen, die ihre

Öffnung (Breite ca. 50 nm) an der Basis der Mikrovilli haben und im Zellapex zwischen den Filamenten verlaufen. Diese Invaginationen - "Caveolae" - sind lange, gewundene Kanäle, weshalb sie im Quer- und Schrägschnitt durch die Zelle als Vesikel erscheinen (NABEYAMA/LEBLOND, 1974).

Auf Grund der langen Mikrovilli wurde den "caveolated cells" eine Funktion als Chemorezeptoren zugesprochen (NABEYAMA/LEBLOND, 1974).

e) "Tuft cells"

Eine ähnliche Zelle wie die "caveolated cell" beschreibt ISOMÄKI 1973 als "tuft cell". Ob er damit sogar die gleiche Zelle meint, geht weder aus seiner Veröffentlichung noch aus der von NABEYAMA und LEBLOND (1974) hervor. ISOMÄKI fand diese Zellen bei der Ratte im Gastrointestinaltrakt im Duodenum - dort allerdings weniger als im Magen. Bereits 1928 wurden die Zellen im Epithel des Dünndarms der Ratte, des Hundes und der Katze von CHLOPKOW beobachtet (ISOMÄKI, 1973). 1969 beschrieb VAISSALO Zellen in den Brunnerschen Drüsen des Hundes, die typisch sind für "tuft cells" (VAISSALO, 1969). Er sah in ihnen aber nur das morphologische Äquivalent eines bestimmten Funktionszustandes.

Im Dünndarmepithel sind die "tuft cells" zylindrisch, der Kern ist rund bis oval. Rauhes und glattes ER, ein gut entwickelter supranucleär gelegener Golgi-Komplex, ebenfalls supranucleär liegende Mitochondrien vom Cristatyp, Lysosomen, Microbodies und multivesikuläre Körper wurden gefunden. Im apikalen Zytoplasma sind darüberhinaus zahlreiche Vesikel mit einem Durchmesser zwischen 70 und 150 nm zu erkennen, wobei aber nicht ausgeschlossen werden kann, daß es sich um quer bzw. schräg geschnittene apikale Caveolae handelt. Die Verbindung zu den Nachbarzellen wird durch Zonulae occludentes und Zonulae adhaerentes sowie durch Desmosomen hergestellt.

Das herausragende Charakteristikum, dem diese Zellen auch ihren Namen verdanken (tuft = Büschel), ist ein Büschel von Mikrovilli an der Oberfläche, die etwa 1,3 mal länger sind als die der Enterozyten. Im Inneren der Mikrovilli verlaufen längsgerichtete Mikrofilamente, die sich bis in das apikale Zytoplasma fortsetzen. Ein Terminalnetz ist nicht zu beobachten (ISOMÄKI, 1973).

Die Funktion der "tuft cells" ist mit Blick auf die Mikrovilli und Vesikel in einer selektiven Absorption von makromolekularen Substanzen durch Pinozytose zu sehen (ISOMÄKI, 1973).

2. Basallamina

Die Basallamina, auch Basalmembran genannt, liegt zwischen der Lamina epithelialis und der Lamina propria. Sie folgt den Konturen der basalen Zellmembranen und ist von diesen etwa 40 nm entfernt. Die Dicke der Basallamina liegt zwischen 50 und 70 nm.

Im Elektronenmikroskop ist ein filamentöser Bestandteil an den Rändern und in der dem Epithel zugewandten Zone von einer amorphen Komponente zu unterscheiden. Der filamentöse Teil der Basallamina besteht aus Tropokollagen, während der amorphe Teil aus Mucopolysaccharid, Glucose und Galactose zusammengesetzt ist. Es ist nicht sicher, ob die Basallamina ein Produkt der Epithelzellen oder eine Verdichtung der bindegewebigen Grundsubstanz ist (FAWCETT, 1973; SHINER, 1983).

3. Lamina propria mucosae

Die Lamina propria ist ein retikuläres Bindegewebe, das die Lieberkühnschen Krypten umgibt und das Zottenstroma bildet. In das Bindegewebe sind neben Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen, Mastzellen und Histiozyten auch ein Blutkapillarnetz, Lymphgefäße und parallel zur Zottenlängsachse

orientierte Muskelfasern eingebettet. Diese glatte Zottenmuskulatur hängt teilweise mit der Lamina muscularis mucosae zusammen und bewirkt die Kontrahierbarkeit der Zotten (KRÖLLING/GRAU, 1960; SAJONSKI/SMOLLIICH, 1972; STINSON/CALHOUN, 1976).

a) Fibrozyten und ihre Fortsätze

Über die Fibrozyten der Lamina propria, die in ihrer Morphologie nicht von den Fibrozyten anderer Gewebe abweichen, gibt es in erster Linie Publikationen, die sich mit den Verhältnissen beim Menschen beschäftigen (BARGMANN, 1977; SHINER, 1983). Zudem sind speziesunabhängige Informationen bei STINSON und CALHOUN zu erhalten (STINSON/CALHOUN, 1976). Die Fibrozyten sind langgestreckte, mit langen Fortsätzen versehene Zellen. Ihr Kern ist oval und besitzt einen oder mehrere Nucleoli. Im Zytoplasma finden sich rauhes und glattes ER, Vakuolen, Myosin- und Aktinfilamente. Die Mitochondrien und der Golgi-Komplex liegen in unmittelbarer Kernnähe. Die Fibrozyten hängen netzartig zusammen und sezernieren Tropokollagen, das sich extrazellulär zu Kollagenfibrillen verbindet (STINSON/CALHOUN, 1976; BARGMANN, 1977; SHINER, 1983).

b) Schwannsche Zellen und Nervenfasern

Hinsichtlich der Literatur über Schwannsche Zellen und Nervenfasern gilt das bereits einleitend zu den Fibrozyten gesagte.

Die Schwannsche Zelle umhüllt die marklosen Axone mittels Invagination ihres Zytoplasmas. Der Zellkern ist unregelmäßig geformt und enthält nur wenig Chromatin. In Kernnähe ist das Zytoplasma granuliert, während es mit größerer Entfernung vom Kern eine wabige Struktur annimmt. Die äußere Hülle wird durch eine der Basalmembran ähnliche Schicht gebildet.

Im Axoplasma der einzelnen Axone sind Mitochondrien, Vesikel, Microbodies, Neurotubuli und Neurofibrillen zu beobachten (STINSON/CALHOUN, 1976; BARGMANN, 1977; SHINER, 1983).

c) Endothelzellen der Blut- und Lymphgefäße

Die Endothelzellen der Blut- und Lymphgefäße der Lamina propria des Dünndarms wurden in Bezug auf den Menschen von SHINER (1983) und speziesunabhängig von CREAMER (1974) untersucht (CREAMER, 1974; SHINER, 1983). Die Kapillaren der Lamina propria befinden sich nahe der Basalmembran der Epithelzellen, der Abstand beträgt im allgemeinen $0,5 \mu\text{m}$ oder weniger (CREAMER, 1974). Die Kapillaren sind von einer Lage von Endothelzellen und von der diesen aufliegenden Basalmembran umgeben. Das Zytoplasma der Endothelzellen ist dünn, weist an seiner Oberfläche Vesikel auf und wird nur im Bereich des Kerns dicker, wo die Organellen konzentriert sind. Außer in der kernnahen Zone ist das Zytoplasma durch zahlreiche Fenestrierungen gekennzeichnet. Eine jede Pore hat einen Durchmesser von 350 bis $450 \text{ \AA}$ und ist durch ein Diaphragma von 20 bis $40 \text{ \AA}$ Dicke verschlossen (CREAMER, 1974; SHINER, 1983). Es ist unklar, ob der Stoffaustausch zwischen dem Kapillarlumen und der Umgebung des Gefäßes mittels der Poren oder mit Hilfe der Vesikel vonstatten geht. Anscheinend können Partikel bis zur Größe von $200 \text{ \AA}$ die Kapillarwand passieren (CREAMER, 1974).

Die Endothelzellen der Lymphgefäße ähneln denen der Kapillare, jedoch sind sie dicker und zeigen keine Fenestrierungen. Zytoplasmafortsätze ragen in das Lumen der Lymphgefäße, Vesikel sind häufig (CREAMER, 1974). Während die Endothelzellen der Blutgefäße untereinander durch spezielle Haftkomplexe verbunden sind, sind diese bei den Endothelzellen der Lymphgefäße nicht voll entwickelt. Es ist nicht erwiesen, ob die Chylomicronen durch die Spalten zwischen den Endothelzellen oder mittels der Vesikel in die Lymphgefäße gelangen (CREAMER, 1974).

d) Infiltrierende Zellen

Die Mehrzahl der Publikationen über die infiltrierenden Zellen der Lamina propria und damit über das Immungeschehen im Dünndarm beschäftigt sich mit Versuchen an Nagetieren

(Ratte: DOBBINS et al., 1969; DE BRABANDER/BORGERS, 1975; GRUBE/AUMUELLER, 1975; PIERCE/GOWANS, 1975; WALKER et al., 1976; ENERBAECK/WINGREN, 1980; MONTGOMERY et al., 1980; MASON et al., 1981; BARCLAY/MASON, 1982;

Maus: PARROTT/FERGUSON, 1974; ABE/ITO, 1978; WEISZ-CARRINGTON et al., 1979; POLAT, 1980; HEINE/SCHAEG, 1982;

Kaninchen: RUDZIK/BIENENSTOCK, 1974; SEIFERT et al., 1977).

Folgende Autoren untersuchten die Infiltratzellen bzw. die immunologischen Vorgänge im Dünndarm beim Menschen: DOBBINS et al., 1969; BRANDTZAEG, 1974; MONERET-VAUTRIN et al., 1979; MAYRHOFER, 1980; NATALI et al., 1981; PATTERSON et al., 1981; SELBY et al., 1981 b); SHINER, 1983.

Speziesunabhängige Reviews folgender Autoren sind von Interesse: WALKER und ISSELBACHER, 1977; BROWN, 1978; STROBER et al., 1981; CASTRO, 1982.

1. Lymphozyten

91% der lymphoiden Zellen in Lamina epithelialis und Lamina propria sind Lymphozyten, wobei 40 bzw. 38% auf kleine (8 - 10 μ m Durchmesser) bzw. mittlere (11 - 12 μ m Durchmesser) und nur 13% auf große Lymphozyten (größer als 12 μ m) entfallen (RUDZIK/BIENENSTOCK, 1974). Der Kern der Lymphozyten ist rund oder weist Einkerbungen auf. Das Chromatin ist in erster Linie peripher gelegen, ein Nucleolus ist manchmal vorhanden. Das wenige Zytoplasma enthält Golgi-Komplex, Mitochondrien, glattes und rauhes ER und oftmals Ribosomen und Polysomen (SHINER, 1983). Die granulierten Lymphozyten des Epithels können in der Lamina propria nicht gefunden werden (RUDZIK/BIENENSTOCK, 1974).

Die Lymphozyten kommen ihren Aufgaben innerhalb des Immungeschehens im Rahmen der Lymphozytenmigration nach. Antigene

aus dem Darmlumen werden durch M-Zellen endozytotisch aufgenommen, transepithelial transportiert und dann von mit M-Zellen assoziierten Lymphozyten durch Kontakt an der Oberfläche der Zelle aufgenommen. Die somit sensibilisierten Lymphozyten wandern in die subepithelialen Peyerschen Plaques und durch Interaktion von Makrophagen kommt es zur Proliferation von Lymphoblasten (WALKER/ISSELBACHER, 1977; HALL, 1979; SCHMIEGEL et al., 1982). Diese Interaktion von Makrophagen und Lymphozyten wird den Ia-Antigenen (Immunassoziierte Antigene) zugeschrieben, die sowohl an Makrophagen als auch an Lymphozyten - ja sogar an Epithelzellen des Intestins und in anderen nicht lymphoiden Geweben gefunden werden (SHEVACH, 1976; YAMASHITA/SHEVACH, 1977; WIMAN et al., 1978; FORSUM et al., 1979; OKUDA et al., 1980; MASON et al., 1981; NATALI et al., 1981; SELBY et al., 1981 a); HOWI/MC BRIDE, 1982; NIXON et al., 1982). Diese Ia-Antigene bestehen aus drei assoziierten membrangebundenen Polypeptiden (NIXON et al., 1982). Die Ia-Antigene sind zudem beteiligt an der Antigen-Erkennung durch T-Zellen, d.h. sie spielen eventuell eine Rolle bei der Erkennung einer Epithelzelle, die mit einem Antigen in Kontakt gekommen ist, durch lymphoide Zellen (NATALI et al., 1981; BARCLAY/MASON, 1982).

2. Plasmazellen

Die Plasmazelle ist die häufigste Zelle der Lamina propria und variiert je nach Differenzierungsgrad in ihrer Morphologie. Die unreife Plasmazelle verfügt über einen exzentrisch gelegenen Kern mit radspeichenartig verteiltem Chromatin. Golgi-Komplex, Mitochondrien, Ribosomen und ER liegen in Kernnähe. Der Rest des Zytoplasmas wird von parallel angeordneten Zisternen des rauen ER ausgefüllt. Mit fortschreitender Differenzierung der Zelle nimmt das rauhe ER immer mehr Raum ein (SHINER, 1983).

In den Zisternen des ER werden Immunglobuline produziert und gespeichert. Wie bereits in den Ausführungen über

Lymphozyten angedeutet, bedarf es zur Aktivierung Ig-produzierender Zellen initial einer oralen oder parenteralen Antigenstimulation, aber eventuell auch der Anwesenheit von Helfer-T-Zellen (SEIFERT et al., 1977; PIERCE/GOWANS, 1975; WALKER/ISSELBACHER, 1977). Die dann durch die Interaktion von Makrophagen und sensibilisierten Lymphozyten differenzierten, mit Immunglobulin beladenen Lymphoblasten wandern zu den Mesenteriallymphknoten und von dort über den Ductus thoracicus schließlich als Plasmablasten in die Lamina propria des Dünndarms, aber auch zu nicht-intestinalen Organen, um sich dort zu Antikörper-sezernierenden Plasmazellen zu differenzieren (OTTO, 1973 b); PARROTT/FERGUSON, 1974; DANIELE et al., 1977; WALKER/ISSELBACHER, 1977; HALL, 1979; KAGNOFF, 1981; SELBY et al., 1981 a); SCHMIEGEL et al., 1982).

Die Faktoren, die die Plasmablasten zur Besiedelung der Lamina propria veranlassen, sind weitgehend unbekannt. Die Hypothesen gehen von der Möglichkeit, daß eine sekretorische Komponente (SC) der Epithelzellen eine spezifische Affinität zu IgA haben soll bis zur Vermutung, daß die Anwesenheit von Antigenen in der Lamina propria anziehend auf die Plasmablasten wirkt (WALKER/ISSELBACHER, 1977). Die Aufgabe der Plasmazellen besteht in der Produktion von Antikörpern.

Im Darmtrakt werden alle Arten von Immunglobulinen gefunden: Sowohl Monomere (IgE, IgG und IgD) als auch Polymere (IgA und IgM). Dabei setzt der größte Anteil der Antikörper produzierenden Zellen IgA frei. IgM schlägt mit 18% zu Buche, IgE mit 2% (KAGNOFF, 1981).

Polymere Antikörper werden von lokalen Plasmazellen gebildet, diffundieren durch die Plasmamembran und werden nach Interaktion mit der sekretorischen Komponente (SC an der Oberfläche von Enterozyten) durch Carrier ins Darmlumen transportiert.

IgA kann allerdings auch einer enterohepatischen Zirkulation unterliegen (Lymphe -- V. portae -- Hepatozyten der Leber -- Galle -- Duodenum) (KAGNOFF, 1981).

Monomere Antikörper werden lokal synthetisiert (IgE) oder auf dem Blutweg zur Lamina propria transportiert, um dann durch die Epithelzellen ins Darmlumen zu diffundieren (BRANDT-ZAEG, 1974; WALKER/ISSELBACHER, 1977; BROWN, 1978; PATTERSON et al., 1981; SCHMIEGEL et al., 1982). Dabei werden zunächst die polymeren Antikörper sezerniert, wogegen die monomeren Immunglobuline erst in zweiter Linie, d.h. z.B. bei Entzündungen in wirksamer Konzentration ins Lumen gelangen (WALKER/ISSELBACHER, 1977). Die Antikörper werden durch Interaktionen mit Cystin-Bestandteilen der Glykokalyx an der Oberfläche der Enterozyten zurückgehalten. Dort werden dann mit den Antigenen des Darmlumens Antigen-Antikörper-Komplexe gebildet. Durch die Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen wird verhindert, daß das Antigen mit der Oberfläche des Enterozyten Kontakt aufnimmt und es zur Pinozytose kommt (WALKER et al., 1975; WALKER et al., 1976). Außerdem ist durch das Verweilen des Antigens außerhalb des Enterozyten die Möglichkeit seiner Zerstörung durch Pankreasenzyme gegeben. Die Antigen-Antikörper-Komplexe rufen einen weiteren Schutzmechanismus hervor: Sie stimulieren die Schleimsekretion der Becherzellen (WALKER, 1976).

Diese auf lokale Stimulation hin in der Mucosa vor sich gehende Antikörpersekretion ist keineswegs nur auf den Dünndarm beschränkt. Nach oraler Immunisierung wird IgA auch in anderen Organen, wie der Milchdrüse, den Speicheldrüsen und dem Respirationstrakt gefunden. Die Vermutung liegt also nahe, daß die Eintrittspforten des Körpers über ein gemeinsames Immunsystem verfügen (WEISZ-CARRINGTON et al., 1979; MONTGOMERY et al., 1980).

3. Makrophagen

Makrophagen sind ebenso wie auch Plasmazellen zu 1% der lymphoiden Zellen in der Schleimhaut des Dünndarms enthalten (RUDZIK/BIENENSTOCK, 1974).

Zusammen mit Plasmazellen, Lymphozyten und Retikulumzellen bevölkern sie die Peyerschen Plaques (ABE/ITO, 1978). Sie besitzen einen kleinen exzentrischen Kern, der rund bis nierenförmig ist. Im ausgedehnten Zytoplasma finden sich zahlreiche Organellen: rauhes und glattes ER, ein oder mehrere Golgi-Komplexe, viele Mitochondrien und freie Ribosomen oder Polysomen. Am charakteristischsten aber sind die Phagolysosomen, die als elektronendichte, von einer Membran umgebene Körper unterschiedlicher Größe erscheinen (SHINER, 1983). Gemäß dieser Lysosomen besteht eine der Aufgaben der Makrophagen in der Phagozytose und Denaturierung von Viren, Bakterien und Zellen. Im Zuge der Fettverdauung sind oft große Fetttropfen im Zytoplasma zu beobachten (SHINER, 1983). Wie bereits erwähnt, besteht eine weitere Aufgabe dieser Zellen in der Stimulation bei der Proliferation von Lymphoblasten.

Als Vorläufer der Makrophagen, eventuell aber auch der Lymphozyten, werden die Histiozyten angesehen. Diese Zellen weisen gewisse morphologische Ähnlichkeit mit den Makrophagen auf und befinden sich ebenso wie diese in der Lamina propria. Der Kern ist etwas größer, die Organellen sind weniger zahlreich (SHINER, 1983).

4. Mastzellen

Die Zahl der Mastzellen ist beim Menschen individuell unterschiedlich (MONERET-VAUTRIN et al., 1979). Jedoch sind in der Lamina propria in jedem Fall weitaus weniger zu beobachten als in der Submucosa (SHINER, 1983).

POLAT (1980) konnte bei der Maus einen circadianen Rhythmus feststellen: Um 11.00 Uhr waren viele, um 3.00 Uhr hingegen

wenige Mastzellen zu beobachten (POLAT, 1980). Die Zellen sind rund oder oval mit zytoplasmatischen Fortsätzen und oft in der Nähe von Blutgefäßen und Nerven, aber auch frei im Bindegewebe zu finden. Oftmals liegen sie paarweise beieinander. Der Kern liegt zentral, sein Chromatin ist peripher akkumuliert. DE BRABANDER und BORGERS fanden 1975 im Kern von Ratten-Mastzellen Strukturen, die alle morphologischen Kriterien von Mikrotubuli erfüllten (DE BRABANDER/BORGERS, 1975).

Sowohl rauhes, wie glattes ER und freie Ribosomen sind zu erkennen, die Mitochondrien mit einer Länge bis zu $1,7 \mu\text{m}$ liegen oft perinucleär in der Nähe des Golgi-Komplexes. Vesikel, Vakuolen, deutliche zytoplasmatische Filamente und manchmal auch Centriolen sind zu finden. Die bemerkenswertesten Strukturmerkmale sind die zytoplasmatischen Granula, deren Größe zwischen $0,5$ und $0,7 \mu\text{m}$ variiert. Ihr Inhalt ist von einer Membran umgeben und erscheint als granuläres, spiralenförmiges, kristallines oder lamelläres Material. Dabei fällt auf, daß die Granula bei der Ratte im Gegensatz zum Menschen homogener und nie von kristalliner Beschaffenheit sind (DOBBINS et al., 1969; SHINER, 1983).

Vier Substanzen sind im allgemeinen in den Granula enthalten: Heparin, Histamin, Serotonin, vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) und Histon. Am wichtigsten dabei scheint Histamin zu sein, da es in allen Granula vorhanden ist, wogegen außer bei der Ratte Serotonin auch fehlen kann (CSABA/OLAH, 1972; GRUBE/AUMUELLER, 1975; GRUBE, 1976 a); CASTRO, 1982). Dabei ist von Interesse, daß Mastzellen in der Schleimhaut des Duodenums wesentlich weniger Histamin enthalten als Mastzellen im Bindegewebe anderer Organe (ENERBAECK/WINGREN, 1980).

Die Sekretion der Granula läuft folgendermaßen ab: Am Anfang stehen Veränderungen der Plasmamembran, die in der Bildung von Aussackungen und in der Aggregation von intramembranösen Partikeln ihren Ausdruck finden. Dann kommt es zur Ausstoßung der Granula durch Membranverschmelzung (LAGUNOFF/CHI, 1978).

BURWEN (1982) vermutet, daß sich degranulierte Mastzellen wieder erneuern können, wobei er als Übergang eine Zelle mit einer zentralen Vakuole mit Sekretionsmaterial, exzentrischem Kern und reifen Granula in der Peripherie annimmt (BURWEN, 1982).

Als Vorläufer der Mastzellen vermutet MAYRHOFER (1980) die granulierten Lymphozyten in der Lamina epithelialis (MAYRHOFER, 1980).

Wie bereits aufgeführt, sind die Mastzellen also am Stoffwechsel der biogenen Amine beteiligt. Darin erschöpft sich ihre Funktion keineswegs. Die Mastzellen tragen eventuell Rezeptoren für IgE an ihrer Oberfläche, entleeren ihre Granula auf Antigen-Stimulation hin und locken durch chemotaktische Mediatoren eosinophile Leukozyten in die Lamina propria (PATTERSON et al., 1981; SHINER, 1983).

5. Eosinophile Granulozyten

Die eosinophilen Granulozyten sind groß und ihr Kern ist zweigeklappt mit randständigem Chromatin. Das Zytoplasma enthält neben den charakteristischen eosinophilen Granula die üblichen Organellen. Die Granula enthalten saure und andere Hydrolasen und werden somit als Teil des lysosomalen Systems betrachtet. Die eosinophilen Granulozyten bilden sekundäre Lysosomen, nachdem sie Fremdkörper, z.B. Antigen-Antikörper-Komplexe phagozytiert haben (SHINER, 1983). Außer zur Phagozytose sind sie auch zur adsorptiven Endozytose großmolekularer Proteine befähigt, die von ischämischen Enterozyten des Dünndarms in der Lamina propria eingeschleust wurden. Bei diesem Vorgang kommt es zur Bildung von Ligand-Rezeptor-Komplexen, die mit den Lysosomen Kontakt aufnehmen. Während der Ligand, d.h. das Protein von den Lysosomen weiter verarbeitet wird, rezirkuliert der Rezeptor wahrscheinlich zur Membranoberfläche (HEINE/SCHAEG, 1982).

Abschließend läßt sich allgemein feststellen:

- Alle Infiltratzellen der Lamina propria besitzen Zellfortsätze, die sowohl für die Fortbewegung als auch für die Phagozytose von Bedeutung sind.
- Bei Makrophagen, eosinophilen Leukozyten und Mastzellen dienen sie auch zur Kontaktaufnahme mit anderen infiltrierenden Zellen (SHINER, 1983).

4. Lamina muscularis mucosae

Mehrere tierartunspezifische bzw. -vergleichende Untersuchungen geben Auskunft über die Lamina muscularis mucosae (KRÖLLING/GRAU, 1960; SAJONSKI/SMOLLIICH, 1972; STINSON/CALHOUN, 1976). Die Lamina muscularis mucosae des Menschen ist bei BARGMANN (1977) abgehandelt.

Die Muscularis mucosae besteht aus zwei Lagen glatter Muskelzellen, die zusammen ein verstellbares Scherengitter bilden. Während die innere Schicht sich durch zirkulären Verlauf auszeichnet, verläuft die äußere Lage in Längsrichtung. Die Gefäße sind an ihren Durchtrittsstellen von Muskelschlingen umgeben, die eine regulierende Wirkung ausüben können. Im Bereich der Brunnerschen Drüsen, der Solitärfollikel und der Peyerschen Plaques ist die Muskelschicht unterbrochen (KRÖLLING/GRAU, 1960; SAJONSKI/SMOLLIICH, 1972; BARGMANN, 1977). Die Dicke der Muscularis mucosae ist von Spezies zu Spezies verschieden. Der Hund verfügt über die mit Abstand dickste Muskelschicht (71 μm), gefolgt von Pferd (26 μm), Schaf (24 μm) und Schwein (23 μm). Rind, Ziege und Katze haben eine sehr dünne Muscularis mucosae (19 μm bzw. 15 μm bei Ziege und Katze) (STINSON/CALHOUN, 1976).

II. Morphologie der Tunica mucosa des Dünndarms unter exogenen und endogenen Einflüssen.

Gemäß der Funktion des Darms als Ausscheidungs- und Verdauungsorgan sind die meisten Einflüsse, denen er ausgesetzt ist, exogener Art, d.h. durch die Nahrung im weitesten Sinn bedingt. Über die Wirkung derartiger Einflüsse auf die Morphologie des Dünndarms sind aufgrund der Komplexität des Themas zahlreiche Untersuchungen durchgeführt worden. An dieser Stelle sei deshalb nur eine Auswahl - sowohl hinsichtlich der Themen als auch der Autoren - angeboten.

Die meisten Publikationen beschäftigen sich mit den Verhältnissen beim Menschen (DOBBINS et al., 1969; GUYTON, 1981; MONERET-VAUTRIN et al., 1979; SOLCIA et al., 1980; FAHRLÄNDER, 1982; SHINER, 1983; STROBEL et al., 1983).

Versuche bei Nagetieren beschreiben:

Ratte: FORSSMANN und ORCI, 1969; GARDNER et al., 1970; COLLAN, 1972; GRUBE und FORSSMANN, 1973; CASTRO, 1982.

Maus: MOWAT und FERGUSON, 1982.

Kaninchen: PORVAZNIK et al., 1983.

1. Nahrung als mechanischer und chemischer Reiz

Wenn der Darm leer ist - das ist beim Menschen und bei den Carnivoren zeitweise der Fall, sezernieren nur die Brunnerschen Drüsen, die durch den Nervus vagus innerviert werden. Sobald der Magen sich entleert und das Futter bzw. die Verdauungsprodukte Kontakt zur Schleimhaut des Dünndarms aufnehmen, setzt eine gesteigerte Tätigkeit der Brunnerschen Drüsen, des Oberflächenepithels und der Lieberkühnschen Drüsen ein. Auch gastrointestinale Hormone werden ausgeschüttet: Die G-Zellen der Mucosa des Antrums und auch des Duodenums werden degranuliert und produzieren Gastrin, das nicht nur die Sekretion pankreatischer Enzyme und von Insulin fördert, sondern auch die intestinale Sekretion und Mobilität stimuliert. Außerdem kommt es zur Sekretion von Sekretin, Cholezy-

stokinin - Pankreozymin (CCK-PZ) und Enterokinase. Sekretin stimuliert die Bicarbonatausschüttung aus dem Epithel der Gallengänge und aus den Brunnerschen Drüsen, wirkt aber hemmend auf die Gastrin- und HCl-Sekretion. CCK-PZ stimuliert die pankreatische Enzymsekretion und die Kontraktion der Gallenblase. Enterokinase katalysiert die Umwandlung von Trypsinogen zu Trypsin. Die Verdauung selbst findet dann im Darmlumen und an der Oberfläche der Epithelzellen der Zotten statt (GUYTON, 1981; HILL, 1976). Die Gründe für eine derartige Stimulation der Tunica mucosa durch die Nahrung sind sowohl mechanischer als auch chemischer Art. Der große Einfluß der mechanischen Stimulation zeigt sich daran, daß auch rein mechanische Einflüsse die Sekretion der Darmdrüsen, der Becherzellen und der endokrinen Zellen steigern; z.B. erzeugt das Einführen einer Sonde erhöhten Saftfluß (GUYTON, 1981).

Bezüglich der chemischen Reize spielen eine wichtige Rolle die Abbauprodukte des Eiweißes, der Kohlenhydrate und der Fette, aber auch einige Stoffe wie Äther, Alkohol oder Magnesiumsulfat (GUYTON, 1981; HILL, 1976).

2. Nahrung als psychischer Reiz

Für das Vorhandensein kortikaler Reflexe spricht die Tatsache, daß das bloße Vorzeigen der Nahrung vermehrten Saftfluß erzeugt. Elektrische Vagusreizung hat den gleichen Effekt (GUYTON, 1981; HILL, 1976). Die wichtige Rolle des Parasympathicus bei der Regulation der Sekretion der intestinalen Becherzellen wird auch belegt durch die Wirkung von Pilocarpin (SPECIAN/NEUTRA, 1982) bzw. Acetylcholin (SPECIAN/NEUTRA, 1980). In beiden Fällen kommt es zur Stimulation der Becherzellen in den Krypten, wogegen die Becherzellen im Zottenbereich keine Reaktion zeigen.

3. Nahrung als Antigen

Die Applikation von Antigen in das Darmlumen kann zur Toleranz, zur Immunität oder auch zur Allergie führen.

- Zur Toleranz kommt es durch die Suppressoraktivität von B- und T-Zellen und auch durch unspezifische Wirkung von Mitogenen und Makrophagen.
- Antigenwirkung, die zur Immunität führt, basiert in erster Linie auf der durch den ersten Kontakt mit dem Antigen hervorgerufenen, lokalen Produktion von IgA, das in der Lage ist, die nächste Antigengabe abzufangen (STROBER et al., 1981).
- Bei der allergischen Reaktion auf ein Antigen kommt es zur Bildung von IgE, das auf den Mastzellen lokalisiert ist und zu deren Degranulation führt (MONERET-VAUTRIN et al., 1979; FAHRLÄNDER, 1982).

Da es bei diesen Vorgängen auch zu einer Histaminausschüttung kommt, sind in diesem Zusammenhang die Versuche von PORVAZNIK et al. (1983) von Interesse. Nach Applikation von Histamin in die A. mesenterica beobachteten sie eine Lockerung der tight junctions zwischen Becherzellen und benachbarten anderen Zellen. Eine Wirkung von Histamin auf die Sekretion der Becherzellen konnte nur im Colon, nicht aber im Dünndarm nachgewiesen werden (NEUTRA et al., 1982).

a) Nahrungsbestandteile, d.h. Lebensmittel

Jeder Bestandteil der Nahrung ist als Antigen aufzufassen, jedoch reagiert der Körper dank regulatorischer Mechanismen des Immunsystems selektiv (STROBER et al., 1981). Speziell bezüglich der Gluten (Weizeneiweiß)-Unverträglichkeit beschrieb SHINER (1983) cytopathologische Erscheinungen an Enterozyten, Theliolymphozyten, Makrophagen und Endothelzellen (SHINER, 1983).

b) Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten

Sowohl Bakterien, Viren und Pilze als auch Parasiten können zu einer Entzündung der Darmschleimhaut führen, wobei die Bakterien eine Induktion von Ia-Antigenen am Darmepithel zur Folge haben (BARCLAY/MASON, 1982). Die Entzündung geht einher mit einer Zunahme der infiltrierenden Zellen in der Lamina mucosa und epithelialis (COLLAN, 1972), dem vermehrten Auftreten von Mastzellen in der Lamina epithelialis (DOBBINS et al., 1969), einer Hyperplasie von endokrinen Zellen (SOLCIA et al., 1980) und vermehrter Migration der intraepithelialen Zellen (CASTRO, 1982).

Auch die Enterozyten sind betroffen: sie reagieren mit einem erhöhten Zellnachschub, es kommt zur Hyperplasie der Krypten und zur Atrophie der Zotten (GARDNER et al., 1970; CASTRO, 1982).

Nicht nur die Zahl der Zellen ändert sich, auch ihre Morphologie wird beeinflusst: Zellschrumpfung, Schwellung und Verdichtung der Mitochondrien, Dilatation des ER und Zunahme der zytoplasmatischen Filamente sind typische Merkmale der Entzündung (SOLCIA et al., 1980).

c) Experimentelle Antigene

Von der Vielzahl der experimentellen Antigene seien nachfolgend nur einige Beispiele erwähnt.

- Intraluminale Instillation hypertonischer Glucose mit der Degranulation von EC-Zellen als Folge (FUJITA/KOBAYASHI, 1973).
- HCl-Infusion ins Lumen und daraus resultierend eine Stimulation der D-Zellen (CAPELLA et al., 1976).

4. Mangelerkrankung

a) Hunger

Die Granula der G-Zellen werden zunächst sehr elektronendicht, um dann nach einer Fütterung im Ablauf von 24 Stunden einer Degranulation zu unterliegen (FORSSMANN/ORCI, 1969).

b) Tryptophanfreie Diät

Es kommt zu einer Degranulation der EC-Zellen, die aber durch Fütterung von Tryptophan wieder rückgängig zu machen ist (GRUBE/FORSSMANN, 1973).

Da, wie bereits erwähnt, die Antigene, die auf den Darm Einfluß nehmen, hauptsächlich exogener Art sind, soll abschließend auf die endogenen Einflüsse nur kurz eingegangen werden. Neben pathologischen Geschehnissen wie z.B. der Urämie, die zu einer Entzündung führen können, scheint aufgrund der Aktualität der Transplantationsforschung vor allem die Graft-versus-Host-Reaktion (GvH-Reaktion) erwähnenswert zu sein.

Im Verlauf der GvH-Reaktion konnte sowohl eine immunologische Induktion von Ia-Antigenen an Darmepithelien (MASON et al., 1981) als auch ein Anstieg der intraepithelialen Lymphozyten, später auch der Mastzellen und eine Zunahme der Kryptentiefe demonstriert werden (MOWAT/FERGUSON, 1982).

C. MATERIAL UND METHODE

I. Untersuchungsmaterial

Als Untersuchungsmaterial dienten Schleimhautproben aus dem proximalen und distalen Jejunum und Ileum von sechs Mischlingshunden (durchschnittliches Körpergewicht 10 bis 15 kg). Die Hunde wurden im Tierstall des Instituts für Chirurgische Forschung der Universität München, Klinikum Großhadern, gehalten. Das Institut steht unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med., Dr. h.c. W. Brendel, die veterinärmedizinische Kontrolle der Tiere obliegt Herrn Prof. Dr. med., Dr. med. vet. C. Hammer.

Die Hunde befanden sich mindestens zehn Tage in Quarantäne. Sie wurden mit Telmin^R (Fa. Jansen, Pharmazeutica, Bad Homburg) entwurmt und anschließend mit Candur^R SHL (Behringwerke, Marburg) gegen Staupe, Hepatitis und Leptospirose geimpft.

II. Versuchsanordnung

2 Tiergruppen wurden einander gegenübergestellt:

Gruppe 1: Drei Kontrolltiere, die weder oral noch parenteral sensibilisiert wurden.

Gruppe 2: Drei Versuchstiere, die alle parenteral vorsensibilisiert und nach 6 Wochen oral sensibilisiert wurden. 5, 15 bzw. 30 Minuten nach intragastraler Antigenapplikation wurden die Tiere getötet.

III. Sensibilisierung der Hunde mit menschlichem Gammaglobulin (Human Gamma Globuline = HGG)

1. Parenterale Vorsensibilisierung

Zur Untersuchung der Frage, ob immunologische Reaktionen die Morphologie der Tunica mucosa des Dünndarms beeinflussen können, wurden drei Hunde zunächst systemisch immunisiert. Dies geschah durch die parenterale Gabe eines dem Hund unbekannten Proteins. Hierbei handelte es sich um humanes Gammaglobulin (HGG). Während fünf bis sechs Wochen wurde den Hunden im Abstand von jeweils einer Woche 0,1 g HGG (Sandoglobulin^R, Sandoz, Nürnberg), vermischt mit 2 ml kompletten Freundschem Adjuvans (Behringwerke, Marburg), durch i.m.-Injektion in den M. gluteus verabreicht. Im Anschluß an diese fünf- bis sechsmalige Sensibilisierung wurde den Hunden venöses Blut abgenommen. Durch den Doppelimmundiffusionstest nach OUCHTERLONY wurde das Plasma auf die Anwesenheit präzipitierbarer Antikörper überprüft:

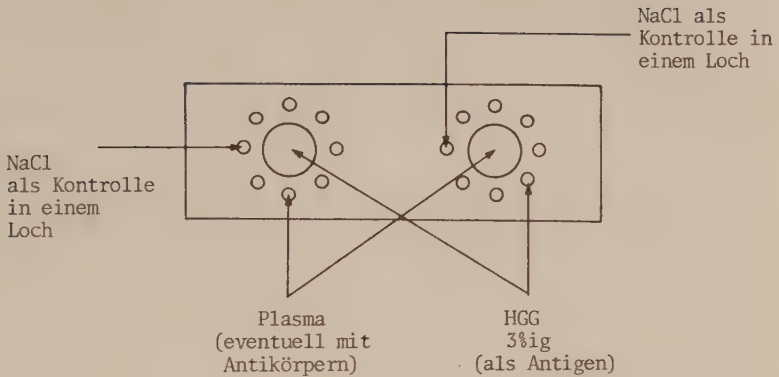
Nach Reinigung eines Objektträgers im Chromschwefelsäurebad und anschließendem Abspülen mit Aqua dest. wurde Agarlösung dünn auf dem Objektträger ausgestrichen.

Agarlösung: Agar purum (Behringwerke, Marburg) in der Konzentration von 2% im Lösungsmittel.

Lösungsmittel: Elpho Puffer : Aqua dest. = 3 : 1

Elpho Puffer: 9,81 g Na-Veronal, 6,48 g NaAc · 3 H₂O,
60 ml 0,1 molare HCL ad 1 Liter Aqua dest.;
pH : 8,8

Nach Abkühlen der Agarschicht wurde eine zweite Schicht mit Agar in einer Konzentration von 1,5% in Elpho Puffer und Aqua dest. aufgebracht. Nachdem auch diese Schicht abgekühlt war, wurden in folgender Anordnung Löcher in den Agar gestanzt und gemäß der Schemazeichnung gefüllt.



In einer feuchten Kammer konnten im folgenden Antigen und Antikörper 48 Stunden diffundieren. Danach wurden die Objektträger getrocknet und routinemäßig gefärbt:

1. 5 Minuten: 2%ige Essigsäure
2. 5 Minuten: Färbung (1 g Amidoschwarz; 6,12 g NaAc 3 H₂O; 2,6 ml Eisessig; 100 ml Glycerin; ad 500 ml Aqua dest.)
3. Mehrmaliges Entfärben mit Methanol : Eisessig = 9 : 1

Bei allen drei Hunden der Versuchsgruppe war nach sechswöchiger parenteraler Sensibilisierung eine positive Reaktion, d.h. eine gerade Präzipitationslinie nachzuweisen.

2. Perorale Sensibilisierung

Die drei Hunde der Versuchsgruppe wurden sechs Wochen nach parenteraler Vorsensibilisierung mit HGG mit dem gleichen Antigen oral behandelt. Dazu wurden die Tiere mit Pentobarbital (Nembutal^R 25 mg/kg KG) narkotisiert. Durch einen intragastral gelegten Magenschlauch wurde ihnen 1 g HGG (Sandoglobulin^R, Sandoz, Nürnberg) in 100 ml Wasser appliziert.

Die auf diese Weise oral behandelten Hunde wurden nach einer Einwirkzeit des Antigens von 5, 15 bzw. 30 Minuten durch zusätzliche Applikation einer Überdosis Nembutal^R getötet.

IV. Probenentnahme

Sofort nach der Tötung wurden sowohl bei den Tieren der Kontroll- als auch bei denen der Versuchsgruppe 2 x 1 cm große Schleimhautproben aus dem proximalen Jejunum unmittelbar distal des Duodenums, sowie aus dem distalen Jejunum und aus dem Ileum entnommen.

V. Histologische Untersuchungsmethoden

Unmittelbar nach der Probenentnahme wurden alle Schleimhautpräparate in 6%iger Glutaraldehydlösung (GAH in 0,15 M Natriumcaccodylatpuffer, pH 7,3, 310 mosmol) fixiert.

1. Lichthistologie

a) Parablasteinbettung

Für die Parablasteinbettung wurden Wandabschnitte (1 x 0,5 cm aus den Schleimhautproben sämtlicher Tiere entnommen. Nach 48 stündiger Fixation in 6%iger Glutaraldehydlösung (GAH in 0,15 M Natriumcaccodylatpuffer, pH 7,3, 310 mosmol) bei +4°C und nachfolgender zweimaliger Waschung in Waschlösung (0,15 M Natriumcaccodylatpuffer mit Saccharosezusatz;

pH : 7,3; 310 mosmol) für je 24 Stunden, erfolgte mittels einer aufsteigenden Alkoholreihe die Entwässerung. Die Einbettung wurde in Parablast vorgenommen, die Schleimhautproben wurden routinemäßig mit H.E. (Hämatoxylin-Eosin) gefärbt und mit Eukitt eingedeckt.

b) Semidünnschnitt - Technik

Präparation und Einbettung des Gewebes erfolgte in der für elektronenmikroskopisches Material beschriebenen Weise (Abschnitt V.2).

Mittels eines Ultramikrotoms (LKB Ultratom Typ 4801 A) wurden Schleimhautschnitte in einer Dicke von ca. $1\text{ }\mu\text{m}$ gewonnen und anschließend mit Methylenblau gefärbt: Auf dem Strecktisch wurden die Schnitte für 20 Sekunden mit Methylenblaulösung bedeckt, mit Aqua dest. abgespült und luftgetrocknet (Methylenblaulösung: 1 g Methylenblau, 1 g Dinatriumtetraborat, 40 g Saccharose in 100 ml Aqua bidest. und 1 - 9 Tropfen Formol 35%).

Die histologische Dokumentation sämtlicher lichtmikroskopischer Schnitte erfolgte an einem Dialux 20-Photomikroskop (Fa. E. Leitz GmbH, Wetzlar).

2. Elektronenmikroskopie

Die Fixation der Organproben (Kantenlänge ca. 1 mm) für die Transmissions -Elektronenmikroskopie erfolgte während 3 Stunden bei $+4^{\circ}\text{C}$ in einer 6%igen GAH-Lösung. Anschließend wurden die Proben für 12 bis 24 Stunden in Waschlösung (dazu Abschn. V. 1.a)) aufbewahrt.

Nach 3-stündiger Kontrastierung in 1%iger Osmiumsäure (OsO_4) bei $+4^{\circ}\text{C}$ und Entwässerung in einer aufsteigenden Acetonreihe wurden die Gewebeproben in Araldit eingebettet. Danach wurde während 24 Stunden bei $+35^{\circ}\text{C}$ die Polymerisation eingeleitet und für die Dauer von weiteren 48 Stunden bei $+45^{\circ}\text{C}$ zu Ende gebracht.

Mit Hilfe eines LKB Ultratoms Typ 4801 A erfolgte die Herstellung von Ultradünnschnitten, die mit einem elektronisch gesteuerten Ultrastainer (Fa. LKB) mit 2%igem Uranylacetat und Bleicitrat nachkontrastiert wurden. Die elektronenoptische Untersuchung der Schnitte erfolgte mit einem Elmiskop 101 (Fa. Siemens), die photographische Dokumentation auf Agfa-Scientia 6 - 9 Planfilmen.

3. Morphometrie

Die morphometrischen Untersuchungen wurden am HE-Präparat bei 60-facher Vergrößerung mit einem Meßokular (Fa. E. Leitz GmbH, Wetzlar) durchgeführt.

Die Auszählungen der Zellen erfolgten bei 100 x 6-facher Vergrößerung.

Die Erklärung der verwendeten Abkürzungen in den Abbildungen befindet sich als herausklappbares Faltblatt am Ende des Kapitels "Befunde" (s. S. 117).

D. BEFUNDE

I. Lichtmikroskopische Befunde:

1. Struktur der Zellen im HE- und Semidünnschnittpräparat:

Von Interesse bei der lichtmikroskopischen Betrachtung der Tunica mucosa des Dünndarms sind neben den Becherzellen und den endokrinen Zellen, die nur in der Lamina epithelialis vorkommen, auch die Lymphozyten, die sowohl in der Lamina epithelialis als auch in der Lamina propria zu beobachten sind. Zellen, die nur in der Lamina propria zu finden sind, sind Mastzellen und Plasmazellen.

Im folgenden soll auf das lichtmikroskopische Aussehen dieser und aufgrund der Vollständigkeit auch der übrigen Zellen der Tunica mucosa eingegangen werden.

Dabei gilt die Beschreibung der Zellen in gleicher Weise für die Kontrollgruppe wie für die Versuchsgruppe, da Veränderungen bezüglich der Morphologie in den meisten Fällen im Lichtmikroskop nicht festgestellt werden können.

a) Lamina epithelialis mucosae:

Enterozyten

Die Enterozyten imponieren durch ihre zylindrische Form mit dem basal gelegenen, längsovalen Kern, der im HE-Präparat stark basophil erscheint (Abb. 5).

Becherzellen

Die Becherzellen erscheinen als große, die gesamte Höhe des Epithels durchmessende Zellen mit schmaler Basis und breitem Apex. Im basalen Bereich liegt der ovale Kern, während der Rest der Zelle mit Material ausgefüllt ist, das im HE-Präparat leuchtend hell ist, im Semidünnschnitt aber unterschiedliche Basophilie zeigt (Abb. 2, 4, 6, 8).

Enteroendokrine Zellen

Im Semidünnschnitt sind die endokrinen Zellen durch ein hellblaues, mehr oder weniger ausgedehntes Zytoplasma mit einem runden, meist dunklen Kern charakterisiert (Abb. 9).

Panethsche Zellen

Panethsche Zellen sind nicht zu identifizieren.

Intraepitheliale Zellen

1. Theliolymphozyten: Die Lymphozyten innerhalb des Epithels sind im allgemeinen kugelige Zellen mit einem runden, chromatinreichen Kern und wenig basophilem Zytoplasma (Abb. 5).
2. Lymphoide Zellen: Das Aussehen der lymphoiden Zellen entspricht ihrem Erscheinungsbild in der Lamina propria.

b) Basallamina:

Die Basallamina ist lichtmikroskopisch nicht zu differenzieren.

c) Lamina propria mucosae:

Fibrozyten

Die Fibrozyten sind in erster Linie durch ihren ovalen, chromatinarmen Kern gekennzeichnet, während ihre Zytoplasmafortsätze kaum in Erscheinung treten (Abb. 4).

Blut-, Lymphgefäße und Nerven

Besonders im Kryptenbereich sind vereinzelt Kapillaren anzutreffen, während der Nachweis von Lymphgefäßen wie auch von Nerven Schwierigkeiten bereitet.

Infiltrierende Zellen

1. Lymphozyten: Die Lymphozyten der Lamina propria entsprechen in ihrem Aussehen dem der Theliolymphozyten (Abb. 9)
2. Plasmazellen: Die Plasmazellen besitzen einen runden, oft exzentrisch gelegenen Kern, der die typische Radspeichenstruktur aufweist und ein ausgedehntes basophiles Zytoplasma hat (Abb. 8).
3. Mastzellen: Die Mastzellen sind unregelmäßig geformte Zellen mit exzentrisch gelegenen, kleinem, meist rundlichem Kern. Das Zytoplasma ist ausgefüllt mit Granula, die besonders im Semidünnschnitt auffallen, wo sie rot-violett gefärbt sind (Abb. 3).
4. Andere lymphoide Zellen: Neben den eindeutig als Lymphozyten identifizierbaren Zellen treten auch Zellen mit größerem Zytoplasma und zuweilen exzentrischem Kern auf, deren exakte Zuordnung zu einer der Zellarten der Lamina propria mit den Mitteln der Lichtmikroskopie nicht gelingt.
5. Eosinophile Granulozyten: Im HE-Präparat sind vereinzelt eosinophile Granulozyten anhand ihrer Granula zu identifizieren.

d) Lamina muscularis mucosae:

Die Lamina muscularis mucosae stellt sich im Lichtmikroskop als doppelte Schicht glatter Muskulatur dar (Abb. 6).

2. Quantitative Erfassung der Zellen:

Mit Hilfe der Lichtmikroskopie ist in erster Linie eine quantitative Erfassung der Zellen der Tunica mucosa möglich, während qualitative Unterschiede nur vereinzelt und der geringen Vergrößerung entsprechend nur undetailliert beobachtet werden können.

A. Kontrollgruppe

Tab. 2: Zellzahlen der Kontrollgruppe

	Proximales Jejunum		Distales Jejunum		Ileum	
	Zotten	Krypten	Zotten	Krypten	Zotten	Krypten
Becherzellen	86	118	115	167	262	297
endokrine Zellen	23	83	14	59	16	48
intraepitheliale Lymphozyten	8	3	10	6	10	3
intraepitheliale Plasmazellen	-	-	-	-	-	-
intraepitheliale Mastzellen	-	-	-	-	-	-
Lymphozyten	10	13	10	10	20	23
Plasmazellen	16	20	20	23	23	26
Mastzellen	60	66	63	66	76	65

1. Befunde, die in allen drei Dünndarmabschnitten gleichermaßen zu erheben sind

a) Lamina epithelialis mucosae

Becherzellen:

In den Krypten sind die Zellen zahlreicher als in den Zotten, außerdem fällt eine deutlichere Granulation des Inhaltes der Becherzellen auf (Abb. 7).

Endokrine_Zellen:

Die Anzahl der endokrinen Zellen ist am höchsten im Bereich der Krypten und nimmt zu den Zotten hin ab (Abb. 9).

Intraepitheliale_Zellen:

1. Theliolymphozyten: Die Theliolymphozyten sind in den Zotten häufiger als in den Krypten anzutreffen. Sie sind meist auf der Höhe der Kerne der Enterozyten zu finden (Abb. 8).
2. Andere intraepitheliale Zellen: In einigen Präparaten sind basisnah zwischen den Enterozyten lymphoide Zellen festzustellen. Eine bevorzugte Lokalisation in Zotten oder Krypten war nicht erkennbar. Hingegen sind in keinem Fall Plasmazellen oder Mastzellen im Epithel zu beobachten.

b)_Lamina_propria_mucosae

Lymphozyten:

Die Zahl der extraepithelialen Lymphozyten übersteigt die der intraepithelialen, wobei etwas mehr im Kryptenbereich zu finden sind (Abb. 9).

Plasmazellen:

Plasmazellen finden sich gleichermaßen in der Lamina propria von Zotten und Krypten (Abb. 8).

Mastzellen:

In der Lamina propria sind zahlreiche Mastzellen zu beobachten, die fast immer nahe der Basallamina liegen (Abb. 3).

2. Darmabschnittsspezifische Unterschiede

a) Lamina epithelialis mucosae

Becherzellen:

Die Zahl der Becherzellen nimmt vom proximalen Jejunum über das distale Jejunum zum Ileum zu, wobei der Inhalt der Zellen im proximalen Jejunum heller erscheint als in den anderen Darmabschnitten (Abb. 7, 8).

Endokrine Zellen:

Die endokrinen Zellen sind im proximalen Jejunum häufiger anzutreffen als im distalen und im Ileum.

Intraepitheliale Zellen:

In allen drei Darmabschnitten konnten annähernd gleiche Zahlen von Theliolymphozyten festgestellt werden.

b) Lamina propria mucosae

Lymphozyten:

Die meisten Lymphozyten treten im Ileum auf, im proximalen und distalen Jejunum sind sie weniger häufig.

Plasmazellen:

Von proximal nach distal zum Ileum hin ist ein Anstieg der Plasmazellen zu beobachten.

Mastzellen:

Sie sind im proximalen und distalen Jejunum nahezu gleich häufig, während ihre Zahl im Ileum leicht ansteigt.

Abb. 2



Abb. 3

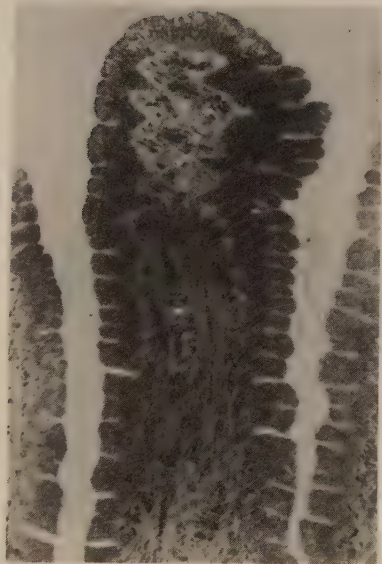


Abb 2: Zottenbereich des proximalen Jejunums - Kontrollhund (10x9x3,5)

Abb. 3: Zottenbereich des proximalen Jejunums - Kontrollhund (25x9x3,5)

Abb. 4



Abb. 5

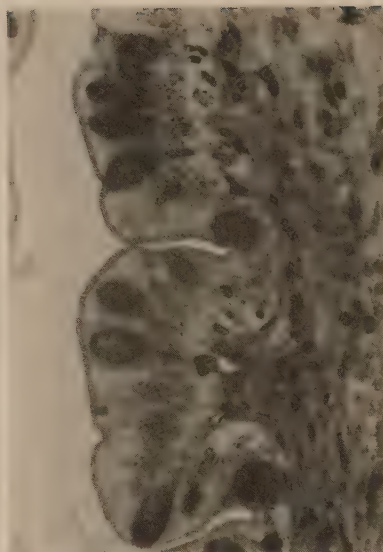


Abb. 4: Semidünnschnitt aus dem distalen Jejunum (Zottenbereich) - Kontrollhund. (40x8x3,5)

Abb. 5: Semidünnschnitt aus dem Ileum (Zottenbereich) - Kontrollhund. (100x8x3,5)

Abb. 6



Abb. 7



Abb. 6: Kryptenbereich des proximalen Jejunums - Kontrollhund.
(10x9x3,5)

Abb. 7: Kryptenbereich des proximalen Jejunums - Kontrollhund.
(40x8x3,5)

Abb. 8

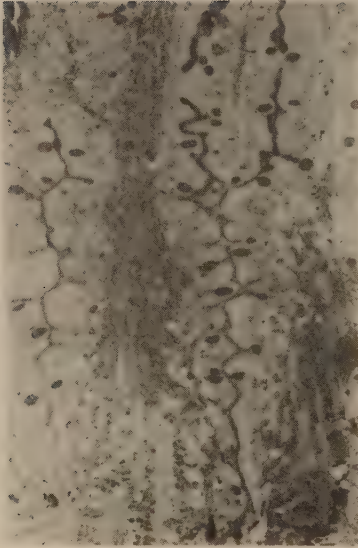


Abb. 9

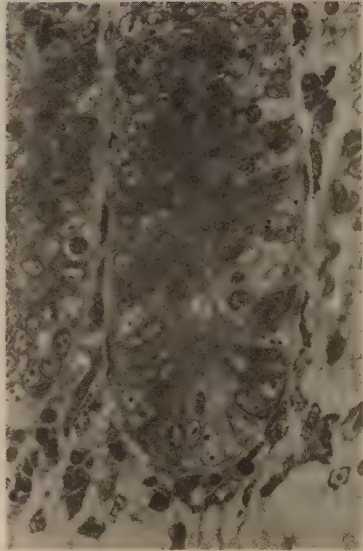


Abb. 8: Semidünnschnitt aus dem distalen Jejunum (Kryptenbereich) - Kontrollhund. (25x9x3,5)

Abb. 9: Semidünnschnitt aus dem Ileum (Kryptenbereich) - Kontrollhund. (100x9x3,5)

B. Versuchsgruppe

Tab. 3: Zellzahlen 5 Minuten nach oraler HGG-Applikation

	Proximales Jejunum		Distales Jejunum		Ileum	
	Zotten	Krypten	Zotten	Krypten	Zotten	Krypten
Becherzellen	80	110	133	163	243	296
endokrine Zellen	13	85	10	60	6	50
intraepitheliale Lymphozyten	13	10	13	16	10	-
intraepitheliale Plasmazellen	-	-	-	-	-	-
intraepitheliale Mastzellen	-	-	-	-	-	-
Lymphozyten	10	20	13	20	26	23
Plasmazellen	13	20	20	13	16	26
Mastzellen	70	63	63	66	66	70

Tab. 4: Zellzahlen 15 Minuten nach oraler HGG-Applikation

	Proximales Jejunum		Distales Jejunum		Ileum	
	Zotten	Krypten	Zotten	Krypten	Zotten	Krypten
Becherzellen	106	116	110	153	250	306
endokrine Zellen	10	76	6	66	13	63
intraepitheliale Lymphozyten	16	13	23	20	10	3
intraepitheliale Plasmazellen	-	-	-	-	-	-
intraepitheliale Mastzellen	-	-	-	-	-	-
Lymphozyten	33	20	40	30	26	26
Plasmazellen	30	30	23	16	16	30
Mastzellen	66	63	66	70	73	70

Tab. 5: Zellzahlen 30 Minuten nach oraler HGG-Applikation

	Proximales Jejunum		Distales Jejunum		Ileum	
	Zotten	Krypten	Zotten	Krypten	Zotten	Krypten
Becherzellen	96	103	105	166	266	280
endokrine Zellen	5	93	16	56	10	53
intraepitheliale Lymphozyten	11	15	13	30	6	10
intraepitheliale Plasmazellen	-	-	-	-	-	-
intraepitheliale Mastzellen	-	-	-	-	-	-
Lymphozyten	20	30	40	26	26	30
Plasmazellen	20	34	20	36	26	26
Mastzellen	50	83	56	73	66	73

1. Veränderungen des Dünndarms nach oraler Gabe von HGG, die bei allen Hunden der Versuchsgruppe auftreten

a) Lamina epithelialis mucosae

Becherzellen

Ein Vergleich der entsprechenden Darmabschnitte von Kontroll- und Versuchsgruppe zeigt, daß sich die absolute Zahl der Becherzellen nicht verändert. Hingegen stellt sich der Inhalt der Becherzellen bei der Versuchsgruppe in allen Darmabschnitten deutlich homogener, d.h. weniger granuliert dar als bei der Kontrollgruppe (Abb. 10, 12).

Endokrine Zellen:

Weder Zahl noch Morphologie der endokrinen Zellen ändert sich in der Versuchsgruppe.

Intraepitheliale Zellen:

Die Zahl der Theliolymphozyten ist im Vergleich zur Kontrollgruppe in allen Darmabschnitten erhöht. Sie liegen meist im unteren Bereich des Epithels.

b) Lamina propria mucosae

Lymphozyten:

Parallel zum intraepithelialen Geschehen steigt auch die Zahl der in der Lamina propria, also extraepithelial, gelegenen Lymphozyten in allen Darmabschnitten leicht an.

Plasmazellen:

Die Zahl der Plasmazellen ist 15 bzw. 30 Minuten nach oraler Stimulation in der Lamina propria aller Darmabschnitte erhöht. 5 Minuten nach Applikation von HGG ist noch keine derartige Veränderung feststellbar.

Mastzellen:

Im Vergleich zur Kontrollgruppe treten die Mastzellen nach oraler Gabe von HGG nicht häufiger auf.

2. Spezifische Veränderungen 5, 15 bzw. 30 Minuten nach oraler Gabe von HGG unter Berücksichtigung des untersuchten Darmabschnittes

2.1. 5 Minuten nach oraler Applikation von HGG:

a) Lamina epithelialis mucosae

Becherzellen:

Die wenig oder nicht granulierten, hellen Becherzellen finden sich besonders häufig in den Krypten des Jejunums (Abb.10).

Endokrine Zellen:

Die endokrinen Zellen lassen keine Veränderungen erkennen.

Intraepitheliale Zellen:

Die Zahl der intraepithelialen Lymphozyten ist im distalen Jejunum zwar am höchsten, jedoch liegt ihre Anzahl nur wenig über dem Kontrollwert (Abb. 15).

Im Ileum ist ihre Zahl in Höhe des Ausgangswertes (Abb. 16). Wie bei den Kontrollhunden finden sich die Lymphozyten basal in Höhe der Kerne der Enterozyten.

b) Lamina propria mucosae

Lymphozyten:

Die Lymphozyten zeigen einen leichten Anstieg im proximalen und distalen Jejunum, während im Ileum ähnliche Werte wie bei den Kontrolltieren festzustellen sind (Abb. 14, 15, 16).

Plasmazellen: Beide Zellarten zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe in allen Darmabschnitten keine Veränderungen.
Mastzellen:

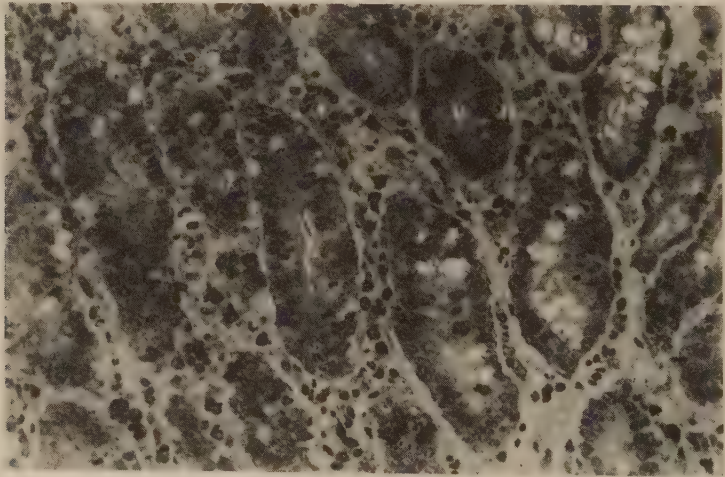


Abb. 10: Semidünnschnitt aus dem distalen Jejunum (Kryptenbereich) - 5 Minuten nach oraler HGG-Applikation. (40x8x3,5)

2.2. 15 Minuten nach oraler Applikation von HGG:

a) Lamina epithelialis mucosae

Becherzellen:

Während 5 Minuten nach HGG-Gabe ein hoher Anteil nicht granulierter, heller Becherzellen in den Krypten des Jejunums auffiel, waren diese Zellen nach 15 Minuten auch im Ileum festzustellen (Abb. 12). Zusätzlich zeigten Becherzellen in den Krypten und Zotten des distalen Jejunums kleine, helle, nicht miteinander in Verbindung stehende Granula.

Endokrine Zellen:

Auch 15 Minuten nach Stimulation zeigte sich bei diesem Zelltyp keine Veränderung.

Intraepitheliale Zellen:

Bei diesen Zellen war im Vergleich zum 5 Minuten-Versuch eine weitere Zunahme im proximalen und distalen Jejunum zu verzeichnen, im Ileum blieb ihre Zahl konstant (Abb. 14, 15, 16). Auch die Lage der Lymphozyten änderte sich: So verblieb ein Teil der Lymphozyten basal, während einige Zellen eine lumenwärts gerichtete Bewegung erkennen ließen, d.h. jetzt oberhalb des Kernniveaus der Enterozyten zu finden waren (Abb. 11).

b) Lamina propria mucosae

Lymphozyten:

Während die Lymphozytenzahl im Ileum auch nach 15 Minuten nicht anstieg, war in den anderen Darmabschnitten eine weitere Zunahme dieser Zellen zu beobachten (Abb. 14, 15, 16).

Plasmazellen:

Die Zahl der Plasmazellen nimmt im proximalen Jejunum zu, während in den anderen Darmabschnitten nach 15 Minuten noch keine verstärkte Infiltration mit diesen Zellen feststellbar ist (Abb. 14, 15, 16).

Abb. 11

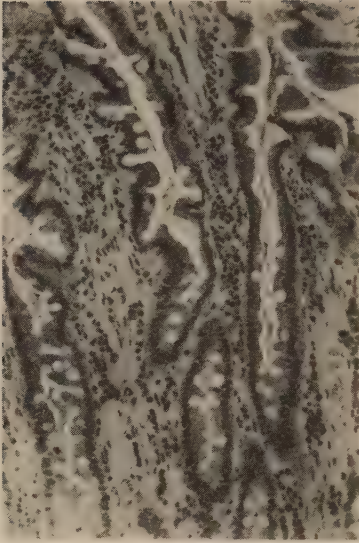


Abb. 12

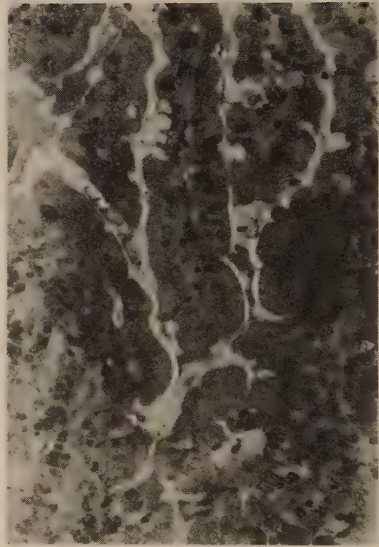


Abb. 11: Zottenbereich des proximalen Jejunums - 15 Minuten nach oraler HGG-Applikation. (25x10x3,5)

Abb. 12: Semidünnschnitt aus dem distalen Jejunum (Kryptenbereich) - 15 Minuten nach oraler HGG-Applikation. (40x8x3,5)

Mastzellen:

Die Mastzellanzahl ist auch nach 15 Minuten identisch mit den Ausgangswerten (Abb. 14, 15, 16).

2.3. 30 Minuten nach oraler Applikation von HGG:

a) Lamina epithelialis mucosae

Becherzellen:

Die Becherzellen verlieren im Vergleich zum 5- bzw. 15-Minutenversuch im Jejunum an Homogenität und lassen eine Zunahme der Granula erkennen (Abb. 13).

Endokrine Zellen:

Diese Zellen zeigen auch nach 30 Minuten keine Veränderung.

Intraepitheliale Zellen:

Während die Theliolymphozyten im proximalen und distalen Jejunum bis 15 Minuten post expositionem zunahmen, erreichen sie jetzt - nach 30 Minuten - ein Plateau (Abb. 14, 15).

Im Ileum zeigt sich wie nach 5 bzw. 15 Minuten keine Veränderung der Theliolymphozyten - ihre Zahl liegt in Höhe des Kontrollwertes (Abb. 16).

b) Lamina propria mucosae

Lymphozyten:

Das Verhalten der Lymphozyten der Lamina propria korreliert gut mit dem der Theliolymphozyten: auch in der Lamina propria des proximalen und distalen Jejunums steigt ihre Zahl bis 15 Minuten nach oraler Gabe von HGG an, um dann nach 30 Minuten gleichzubleiben (Abb. 14, 15).

Im Ileum ist auch zu diesem Zeitpunkt keine Zunahme der Lymphozyten zu verzeichnen (Abb. 16).

Plasmazellen:

Während 15 Minuten nach oraler Stimulation mit HGG nur eine Zunahme der Plasmazellen im proximalen Jejunum zu beobachten war, steigt ihre Zahl nach 30 Minuten auch im distalen Bereich des Jejunums an (Abb. 14, 15).

Im Ileum bleibt ihre Zahl weiterhin im Bereich des Kontrollwertes (Abb. 16).

Mastzellen:

Wie schon nach 5 und 15 Minuten, so bleibt auch nach 30 Minuten die Zahl der Mastzellen in Höhe des Ausgangswertes (Abb. 14, 15, 16).



Abb. 13: Semidünnschnitt aus dem proximalen Jejunum (Kryptenbereich)
- 30 Minuten nach oraler HGG-Applikation. (40x9x3,5)

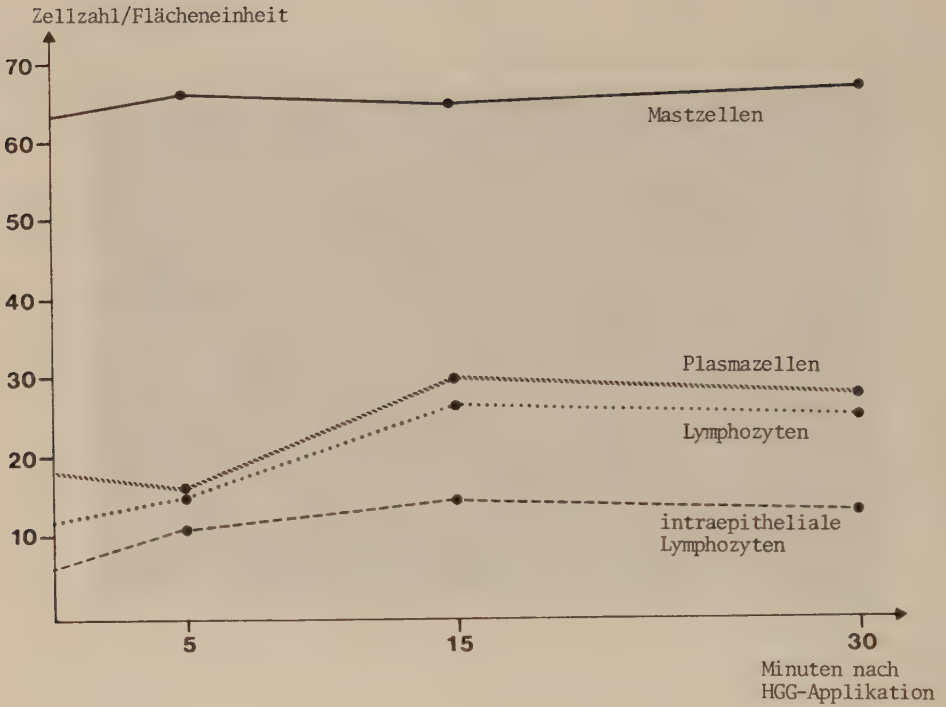


Abb. 14: Quantitative Veränderungen der intraepithelialen Lymphozyten und Zellen der Lamina propria des proximalen Jejunums.

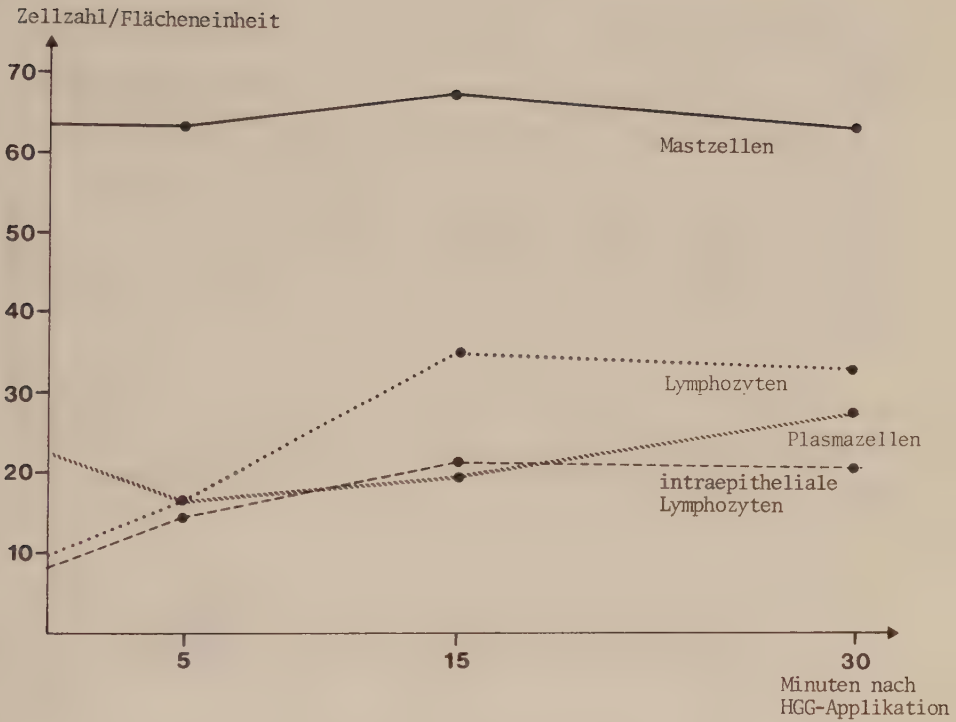


Abb. 15: Quantitative Veränderungen der intraepithelialen Lymphozyten und Zellen der Lamina propria des distalen Jejunums.

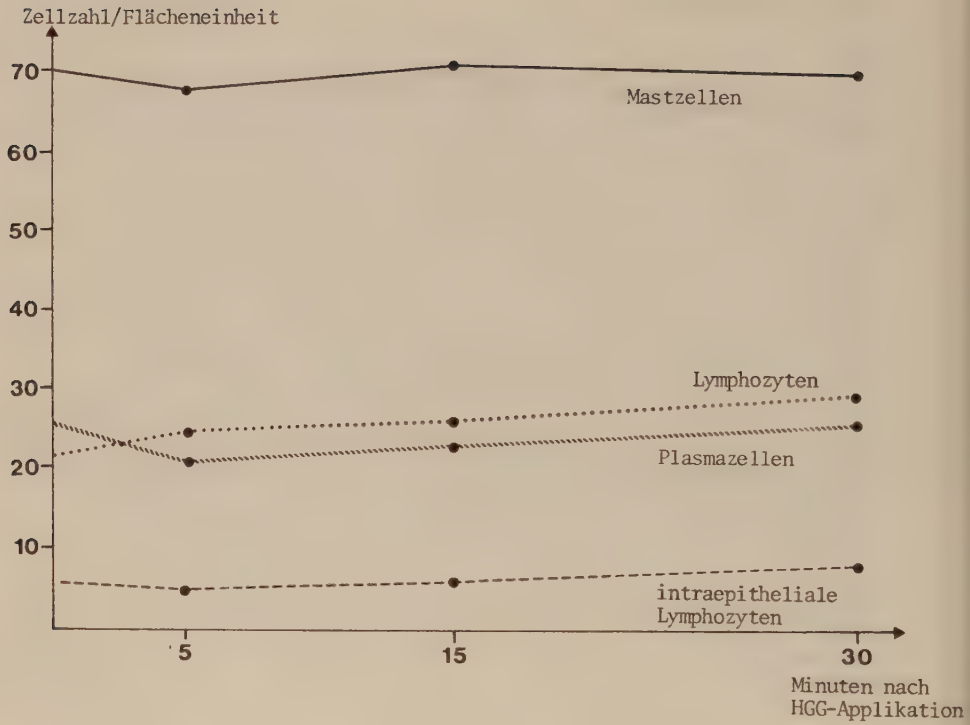


Abb. 16: Quantitative Veränderungen der intraepithelialen Lymphozyten und Zellen der Lamina propria des Ileums.

3. Morphometrie:

A. Kontrollgruppe

Tab. 6: Morphometrische Vermessung von Zotten und Krypten.
(in mm).

	Proximales Jejunum	Distales Jejunum	Ileum
Zottenhöhe	0,81	0,68	0,44
Zottenbreite	0,28	0,26	0,21
Kryptentiefe	1,24	0,90	0,52

Alle drei Parameter, d.h. Zottenlänge, Zottenbreite und Kryptentiefe zeigen vom proximalen über das distale Jejunum zum Ileum abnehmende Tendenz.

B. Versuchsgruppe:

Tab. 7: Morphometrische Vermessung von Zotten und Krypten 5
Minuten nach HGG-Applikation (in mm).

	Proximales Jejunum	Distales Jejunum	Ileum
Zottenhöhe	0,79	0,54	0,40
Zottenbreite	0,28	0,26	0,25
Kryptentiefe	1,32	1,00	0,64

Tab. 8: Morphometrische Vermessung von Zotten und Krypten
15 Minuten nach HGG-Applikation (in mm).

	Proximales Jejunum	Distales Jejunum	Ileum
Zottenhöhe	0,99	0,60	0,38
Zottenbreite	0,22	0,18	0,18
Kryptentiefe	1,36	1,04	0,62

Tab. 9: Morphometrische Vermessung von Zotten und Krypten
30 Minuten nach HGG-Applikation (in mm).

	Proximales Jejunum	Distales Jejunum	Ileum
Zottenhöhe	1,17	0,68	0,59
Zottenbreite	0,26	0,24	0,24
Kryptentiefe	1,77	1,34	0,54

Bei allen Tieren der Versuchsgruppe nehmen - wie auch bei der Kontrollgruppe - die Zottenlänge und -breite nach distal ab.

Die Krypten werden mit zunehmender Zeit nach HGG-Applikation tiefer, d.h. 30 Minuten nach oraler Stimulation ist die maximale Kryptentiefe erreicht.

Unabhängig von der Wirkzeit des HGG jedoch zeigt sich wie bei den Kontrolltieren, eine Abnahme der Kryptentiefe von proximal nach distal.

II. Elektronenmikroskopische Befunde

War mit Hilfe der Lichtmikroskopie in erster Linie eine quantitative Erfassung der Zellen möglich, so folgt nun eine der elektronenmikroskopischen Auflösung entsprechende qualitative Beschreibung der Zellmorphologie.

A. Kontrollgruppe

1. Befunde, die in allen drei Dünndarmabschnitt gleichermaßen zu erheben sind

a) Lamina epithelialis mucosae

Enterozyten

- Reifer Enterozyt

Der reife Enterozyt ist im Zotten- und Kryptenhalsbereich anzutreffen.

Der Kern liegt im basalen Teil des Enterozyten und hat eine ovale Form. Er ist von zwei Membranen begrenzt, von denen die äußere an manchen Stellen in das granuläre ER übergeht und auch selbst mit Ribosomen besetzt sein kann. In unregelmäßigen Abständen geht die innere in die äußere Membran über und bildet somit die Kernporen. Den Poren entsprechen im Nucleoplasma helle chromatinarme Areale. Ein Diaphragma der Länge von 0,10 bis 0,16 μm verschließt die Poren (Abb. 18).

Im Kern befindet sich, im allgemeinen exzentrisch, der Nucleolus. Er kann in der Einzahl oder Mehrzahl vorkommen (Abb. 18).

Die Dichte, sowohl des Kerns wie auch des Zytoplasmas, ist oft von Zelle zu Zelle verschieden (Abb. 18).

Die länglichen Mitochondrien vom Cristatyp liegen im Zellapex supra- und infranucleär. Sie haben eine durchschnittliche Länge von 0,79 μm . Die Cristae reichen zum Teil nur ein Stück in das Mitochondrieninnere hinein, zum Teil durchziehen sie das Mitochondrium aber in seiner ganzen Breite.

Vereinzelt finden sich auch Granula intramitochondrialia von großer Elektronendichte mit einem mittleren Durchmesser von 33,3 nm. Sie sind unregelmäßig in der Matrix verteilt und nicht bei allen Mitochondrien sichtbar. Oft sind den Mitochondrien Membranen des rauen endoplasmatischen Reticulums (siehe unten) angelagert (Abb. 17).

Der Golgi-Komplex besteht aus übereinandergeschichteten, parallel zueinander angeordneten Membranpaketen und ist supranucleär gelegen. Je zwei Membranen gehen an ihrem Ende ineinander über und bilden flache oder - wie zumeist - gekrümmte Zisternen. Oft sind die Zisternen auf der konkaven Seite erweitert und auch kürzer als auf der konvexen Seite. Neben diesen Membranansammlungen finden sich oft Vesikel (Abb. 18).

Zwei Formen des endoplasmatischen Reticulums (ER) kommen in Enterozyten vor: Das granuläre und das agranuläre ER. Das ER tritt sowohl in Form von Zisternen (besonders das granuläre ER) als auch von Vesikeln auf. Es breitet sich netzartig im gesamten Zytoplasma aus, wobei das granuläre ER eine enge Beziehung zur Kernmembran und zum Golgi-Komplex eingeht (Abb. 18). Das agranuläre ER hingegen kommuniziert nur mit dem Golgi-Komplex und ist besonders im Zellapex zu beobachten. Das granuläre ER und auch der Golgi-Komplex sind in einigen Enterozyten dilatiert. Auffällig ist, daß Zellen mit besonders erweitertem Golgi-Komplex und ER einen chromatinreichen Kern mit einem Nucleolus oder mit zwei deutlichen Nucleoli und auch ein dichteres Zytoplasma besitzen (Abb. 18).

Außer den an die Membranen des ER gebundenen Ribosomen kommen auch vereinzelt freie Ribosomen bzw. Polysomen vor (Abb. 17).

Im gesamten Zytoplasma verteilt und besonders zahlreich im Zellapex, finden sich die Lysosomen. Ihr Inhalt ist granuliert und von unterschiedlicher Dichte oder auch sehr elektronendicht und homogen. Auffällig ist, daß die Saumzellen der Krypten ausschließlich granuliert Lysosomen enthalten.

Der mittlere Durchmesser der Lysosomen liegt bei $0,22\ \mu\text{m}$ (Abb. 17).

Nahe dem Bürstensaum sind besonders in den Zellen mit dichtem Zytoplasma kleine Vesikel von durchschnittlich $0,05\ \mu\text{m}$ Durchmesser zu erkennen. Abbildung 18 gibt ein Zentriol im Längsschnitt wieder.

Die Oberfläche der Enterozyten erfährt eine Vergrößerung durch Mikrovilli, die auffallend regelmäßig sind in bezug auf ihre Länge, ihre Breite und ihren Abstand zueinander. Die Mikrovilli sind umgeben von einer Membran und beherbergen in ihrem Inneren längsverlaufende Filamente, die basalwärts in eine helle, organellenfreie Zone übergehen. In dieser organellenfreien Zone dehnt sich das Terminalnetz aus. Ebenfalls fein verzweigte Filamente finden sich auf dem gesamten Bürstensaum im Lumen und bilden die Glykokalyx. Sie reicht durchschnittlich $0,05\ \mu\text{m}$ weit ins Lumen (Abb. 17).

Die Membranen der Mikrovilli setzen sich in Richtung der seitlichen Begrenzung der Enterozyten in die lateralen Membranen der Saumzellen fort. Die Verbindung zu benachbarten Epithelzellen wird durch drei verschiedene Strukturen hergestellt: Direkt unterhalb der Mikrovilli befindet sich die Zonula occludens (= tight junction) mit einer durchschnittlichen Länge von $0,21\ \mu\text{m}$. Unterhalb dieser Verbindung ist eine Zonula adhaerens mit einer durchschnittlichen Länge von $0,26\ \mu\text{m}$ zu beobachten. Das angrenzende Zytoplasma ist durch filamentöses Material dichter. Innerhalb dieses sogenannten Haftkomplexes liegt unterhalb der Zonula adhaerens die Macula adhaerens (= Desmosom) mit der mittleren Länge von $0,1\ \mu\text{m}$. Auch hier ist das angrenzende Zytoplasma durch Filamente dichter. Die Macula adhaerens ist keineswegs nur im Rahmen des Haftkomplexes zu finden, sondern ist verstreut auf der gesamten lateralen Fläche (Abb. 17).

Die seitlichen Zellmembranen benachbarter Enterozyten greifen teilweise fingerartig ineinander über (Abb. 24) (S. 91).

Abb. 18

Abb. 17



Abb. 17: Freie Oberfläche von Enterozyten des Ileums (Zottenbereich)
- Kontrollhund.

Abb. 18: Enterozyten mit verschieden dichtetem Zytoplasma im Ileum
(Zottenbereich) - Kontrollhund.

- Degenerierter Enterozyt

An den Zottenspitzen befinden sich degenerierte Zellen. Die Kerne solcher Zellen sind chromatinarm; das supranucleäre Zytoplasma ist fast vollständig von großen, leer erscheinenden Vakuolen und Mitochondrien ausgefüllt; die Mikrovilli stehen nicht wie bei der benachbarten Zelle in einer geraden Reihe, sondern wirken blasig aufgetrieben und zum Teil abgelöst (Abb. 19).

- Unreifer Enterozyt

d.h. Vorläufer des Enterozyten

Der unreife Enterozyt ist in der Kryptenregion zu beobachten. Der chromatinarme Kern liegt basal. Nur wenige Mitochondrien können festgestellt werden. Sie liegen supranucleär und im Zellapex. Ihre Cristastruktur ist deutlich erkennbar.

Der supranucleäre Golgi-Komplex ist nur schwach ausgebildet, ebenso das supranucleär gelegene granuläre ER sowie das agranuläre ER. Dagegen sind im gesamten Zytoplasma der Zelle zahlreiche freie Polyribosomen auszumachen.

Die Mikrovilli dieser Zellen sind kleiner und spärlicher als die der Enterozyten an den Zotten (Abb. 20).

Außerdem sind granulierte, runde Gebilde zu beobachten, bei denen es sich vermutlich um Lysosomen handelt. Durchmesser: durchschnittlich $0,25 \mu\text{m}$.

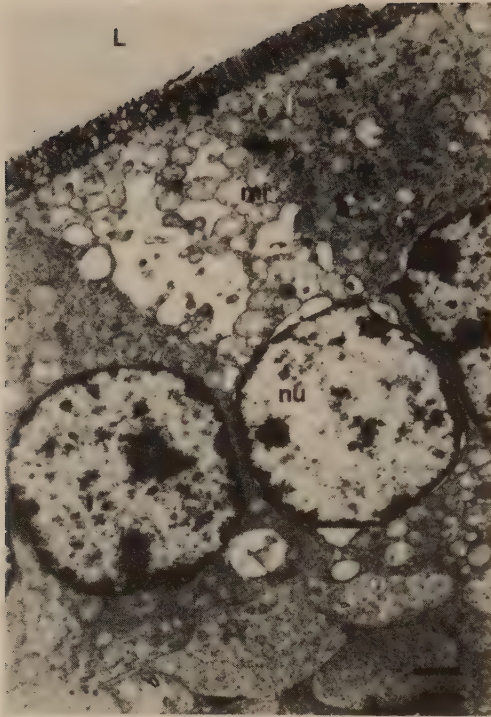


Abb. 19: Degenerierter
Enterozyt des
distalen Jejunums
(Zottenbereich)
- Kontrollhund.

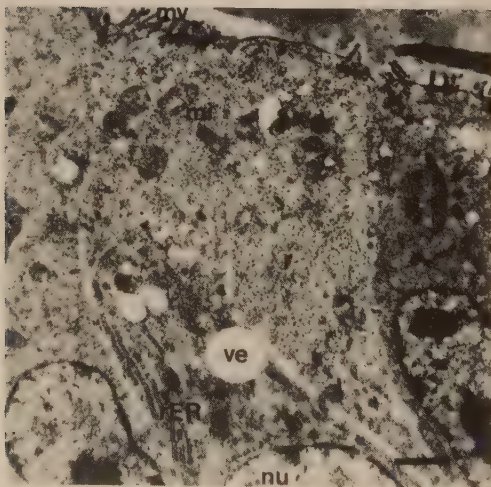


Abb. 20: Undifferenzierte
Zelle aus dem
proximalen Je-
junum (Kryptenbe-
reich) - Kon-
trollhund.

Becherzellen:

Die reife Becherzelle hat eine enge Basis und einen breiten Apex.

Die nachfolgende Beschreibung gilt gleichermaßen für den Zotten- wie für den Kryptenbereich. Der Kern liegt im basalen Drittel. Er ist chromatinreich, wobei das meiste Chromatin in der Peripherie entlang der Kernmembran zu finden ist.

Der Nucleolus ist exzentrisch gelagert (Abb. 21).

Der Golgi-Komplex liegt in erster Linie supranucleär, wo er die Membranen für die Schleimgranula bildet. Diese Membranen aber sind bei der reifen Becherzelle nur mehr schwer zu erkennen, da die Granula sehr eng beieinander liegen (Abb. 21).

Die Schleimgranula sind von unterschiedlicher Größe und Dichte, wobei die kleineren Granula meist dichter sind als die größeren. Der Inhalt der Schleimtröpfchen ist homogen und mit zunehmender Dichte feinflockiger gekörnt.

Die Gesamtheit der Granula verdrängt alle übrigen Organellen und füllt, abgesehen von einem schmalen Zytoplasmasaum, in dem sich einige Mitochondrien befinden, die oberen zwei Drittel der Becherzelle aus (Abb. 21).

Im Kernbereich ist ein deutlich ausgeprägtes granuläres ER zu beobachten. Darüber hinaus findet sich auch in den engen Zytoplasmaspalten zwischen den Schleimgranula und im schmalen Zytoplasmasaum granuläres ER (Abb. 21).

Der Apex ist mit Mikrovilli besetzt. Unter dem Bürstensaum breitet sich ein Terminalnetz aus (Abb. 21).

Die Verbindung zu den Nachbarzellen wird durch apikal gelegene Zonulae occludentes und Zonulae adhaerentes hergestellt (Abb. 21).

Die basale Begrenzung der Becherzelle reicht bis zur Basalmembran, durch welche die Zelle von der Lamina propria getrennt wird (Abb. 21).

Die im Vorausgegangenen beschriebene Becherzelle ist die reife, mit Schleimgranula gefüllte Zelle, bei der es aber noch nicht zur Ausstoßung der Granula gekommen ist.

Anhand des vorliegenden Bildmaterials läßt sich der Werdegang einer Becherzelle in eindrucksvoller Weise verfolgen. Sieben Stadien sind demnach zu unterscheiden:

1. Der eventuell gemeinsame Vorläufer der Becher- und Epithelzelle im Kryptenepithel zeichnet sich durch zahlreiche freie Ribosomen, einen schwach ausgebildeten Golgi-Komplex und ein nur spärliches granuläres und agranuläres ER aus. Auch die Mitochondrien sind noch wenig entwickelt (Abb. 20).
2. Im Laufe der weiteren Entwicklung vermehren sich die Mitochondrien, auch ein gut ausgebildetes granuläres ER entsteht und der Golgi-Komplex breitet sich aus.
3. Schließlich kommt es zur Produktion von Sekretgranula durch den Golgi-Komplex, dessen Vesikel das Sekret zu Tropfen zusammenfassen. Es resultiert die bereits beschriebene reife Becherzelle (Abb. 21).
4. Im Anschluß daran wölbt sich der apikale Teil der mit Schleimgranula gefüllten Becherzelle ins Lumen vor. Die Mikrovilli werden seitlich abgedrängt; die größeren, wenig dichten Schleimtropfen verschmelzen bereits miteinander. Noch aber bewahrt die Zellmembran die Schleimgranula vor dem Austritt ins Lumen (Abb. 22).
5. Nun bricht die Zellmembran auf und die bereits zum Teil konfluerten Schleimtröpfchen können ins Lumen gelangen (Abb. 23).
6. Mit der Zeit werden alle die Tröpfchen begrenzenden Membranen gesprengt und der feinflockige Inhalt der Becherzelle gelangt ins Lumen. Dabei kommt es auch zur Austreibung einzelner Organellen (Abb. 23).
7. Nach vollzogener Sekretion verliert die Zelle ihre so charakteristische becherförmige Gestalt und kollabiert. Die nunmehr schmale Becherzelle scheint ihre Vitalität zu behalten - vereinzelte Sekretgranula zeugen noch von der stattgefundenen Sekretion. Der Golgi-Komplex ist erweitert - die Produktion neuer Sekretgranula kann einsetzen (Abb. 24).



Abb. 21: Reife Becherzelle
mit Bürstensaum
und Basalmembran
im distalen Jeju-
num (Zottenbereich)
- Kontrollhund.

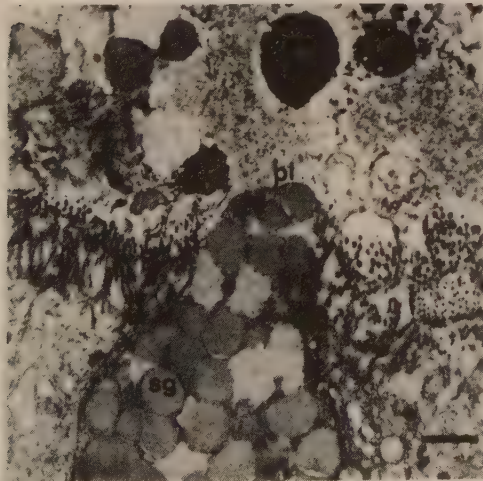


Abb. 22: Becherzelle im
Ileum kurz vor der
Sekretion (Krypten-
bereich) - Kon-
trollhund.

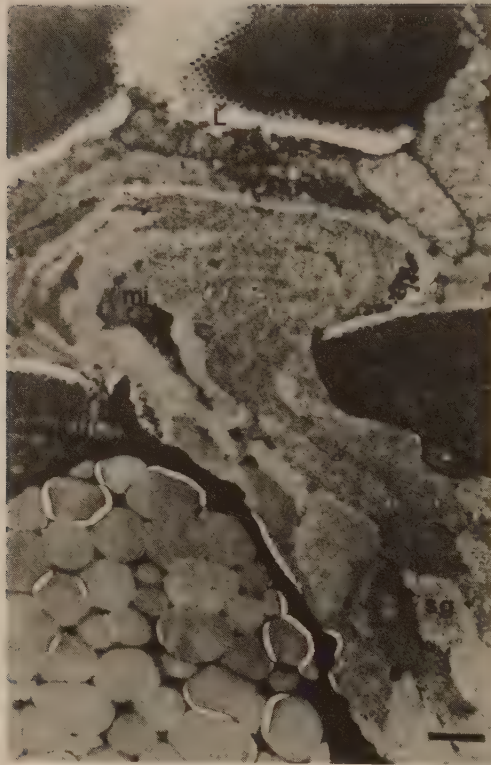


Abb. 23: Sezernierende Becherzelle und reife Becherzelle im Ileum
(Zottenbereich) - Kontrollhund.



Abb. 24: Kollabierte, elektronendichte Becherzelle und reife Becherzelle im distalen Jejunum (Zottenbereich) - Kontrollhund.

Enteroendokrine Zellen

Weitaus die meisten endokrinen Zellen sind in der Kryptenregion zu finden. Die Kerne dieser Zellen sind länglich, zuweilen parallel zur Basalmembran ausgerichtet und gelegentlich mäßig gelappt. Der Nucleolus liegt exzentrisch, das Chromatin ist ungleichmäßig in der Kernmatrix verteilt (Abb. 33).

Im Zytoplasma befinden sich sowohl supra- als auch infranucleär Mitochondrien vom Cristatyp; mittlerer Durchmesser:

0,61 μm .

Der Golgi-Komplex ist nur schwach ausgebildet. Ein gut entwickeltes granuläres ER, das meist supranucleär liegt, ist sichtbar - auch zahlreiche freie Ribosomen sind zu beobachten. Die Sekretgranula sind von Zelle zu Zelle verschieden. Anhand dieser Granula können die endokrinen Zellen weitgehend identifiziert werden. Grundsätzlich lassen sich zwei Gruppen von Sekretgranula unterscheiden: Die Gruppe der polymorphen und die der runden Sekretgranula.

- Gruppe der polymorphen Sekretgranula

Die Form dieser Granula ist sehr unterschiedlich. Sie sind in ein und derselben Zelle rund, länglich, manchmal auch nierenförmig. Ihre Abmessung liegt im Durchschnitt bei 349 nm. Da ihnen ein Halo fehlt, liegt die Hüllmembran dicht umschließend an. Der Inhalt dieser Sekretgranula ist meist homogen und von sehr hoher Dichte. Manche Granula dieser Gruppe beinhalten feingekörntes, etwas helleres Material (Abb. 36).

- Gruppe der runden Sekretgranula

Auch die runden Sekretgranula sind in einer Zelle verschiedenen groß. Ihr mittlerer Durchmesser liegt bei 183 nm beim einen Zelltyp und 332 nm beim anderen.

Die runden Granula sind von einer Membran umgeben. Ihr Inhalt ist homogen und fein granuliert oder sehr elektrodicht (Abb. 33, 34, 35).

Keine der endokrinen Zellen zeigt eine Verbindung zum Lumen.

Die seitlichen Zellmembranen laufen direkt basal - eine so ausgeprägte fingerartige Verzahnung wie bei den Enterozyten

kann nicht beobachtet werden. Die endokrine Zelle liegt der Basalmembran auf.

Panethsche Zellen

Die Panethsche Zelle findet sich in der Kryptenregion. Der Kern der Panethschen Zelle liegt basal, sein Chromatin ist randständig.

Die Panethsche Zelle verfügt nur über einige Mitochondrien, die hauptsächlich perinucleär gelegen sind, wogegen supranucleär ein sehr gut entwickeltes granuläres ER zu beobachten ist. Besonders am Zellapex finden sich zahlreiche freie Ribosomen bzw. Polysomen.

Ein mäßig deutlicher Golgi-Komplex ist vorhanden.

Das supranucleäre Zytoplasma beinhaltet Sekretgranula mit einem mittleren Durchmesser um $0,9\ \mu\text{m}$. Sie sind von einer Membran umgeben, sind voneinander abgegrenzt und enthalten homogenes Material mittlerer Elektronendichte (Abb. 25).

Der Querschnitt eines Zentriols ist in Abbildung 25 sichtbar, wobei die charakteristischen neun, in Dreiergruppen angeordneten Tubuli zu erkennen sind.

Auch die Panethschen Zellen sind nach oben hin von locker angeordneten Mikrovilli gesäumt. Ihre mittlere Höhe ist wie bei allen Epithelzellen der Krypten relativ gering: Sie beträgt $0,5\ \mu\text{m}$, die Breite liegt bei etwa $0,1\ \mu\text{m}$. Die Mikrovilli gehen nach basal in ein Terminalnetz über.

Unterhalb der Mikrovilli dienen auch hier die Zonula occludens (Länge: $0,5\ \mu\text{m}$), die Zonula adhaerens (Länge: $0,3\ \mu\text{m}$) und Maculae adhaerentes (Länge: $0,2\ \mu\text{m}$) der Verbindung zur Nachbarzelle (Abb. 25).

Die Panethsche Zelle grenzt mit ihrer Zellbasis an die Basalmembran.

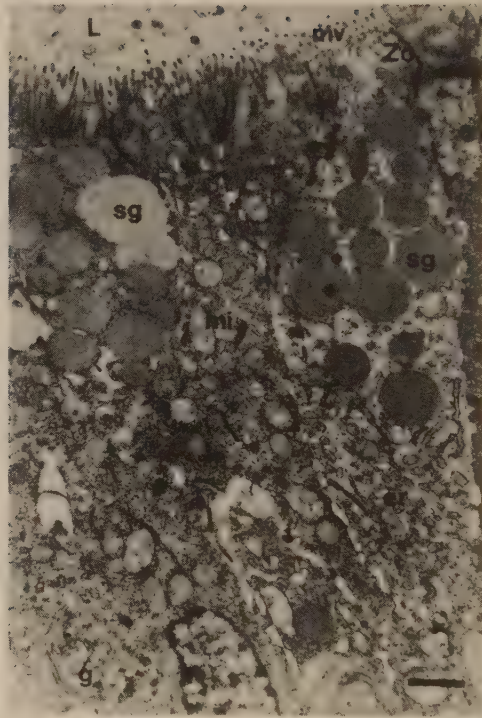


Abb. 25: Panethsche Zelle im Ileum (Kryptenbereich) - Kontrollhund.

Intraepitheliale Zellen

Die intraepithelialen Zellen sind sowohl im Krypten- als auch im Zottenbereich anzutreffen.

1. Theliolymphozyten

Der Durchmesser der Lymphozyten liegt im Bereich zwischen $4,28\text{ }\mu\text{m}$ und $5,7\text{ }\mu\text{m}$. Der große Kern füllt nahezu die ganze Zelle aus, so daß nur noch ein relativ schmaler Zytoplasmasaum zu sehen ist. Der runde Kern ist chromatinreich, wobei das Chromatin in erster Linie in den Randbereichen - unter Aussparung des porennahe Bereichs - zu liegen kommt. Ein oder zwei Nucleoli sind vorhanden.

Das im allgemeinen helle Zytoplasma enthält nur wenige Organellen. Sowohl die Mitochondrien als auch das ER als auch der Golgi-Komplex sind schwach entwickelt. Zahlreich hingegen treten die (Poly-)Ribosomen auf (Abb. 26).

Die intraepithelialen Lymphozyten liegen meist direkt oberhalb der Basalmembran. Abbildung 28 veranschaulicht, wie ein Lymphozyt die Basalmembran überwindet.

2. Andere lymphoide Zellen

Ganz vereinzelt werden Zellen gefunden, bei denen es sich vermutlich um Makrophagen handelt. Ihr mittlerer Durchmesser liegt bei $6,6\text{ }\mu\text{m}$.

Der Kern ist rund, sein Chromatin liegt vor allem an der Kernperipherie.

Im relativ ausgedehnten Zytoplasma liegen gleichmäßig verteilt Membranen des ER, wobei auch viele freie Ribosomen bzw. Polysomen zu finden sind. Ein Golgi-Komplex ist vorhanden. Am auffälligsten aber sind die Phagolysosomen, die Material von unterschiedlicher Dichte enthalten, das von einer Membran umgeben ist (mittlerer Durchmesser: $0,33\text{ }\mu\text{m}$) (Abb. 27).

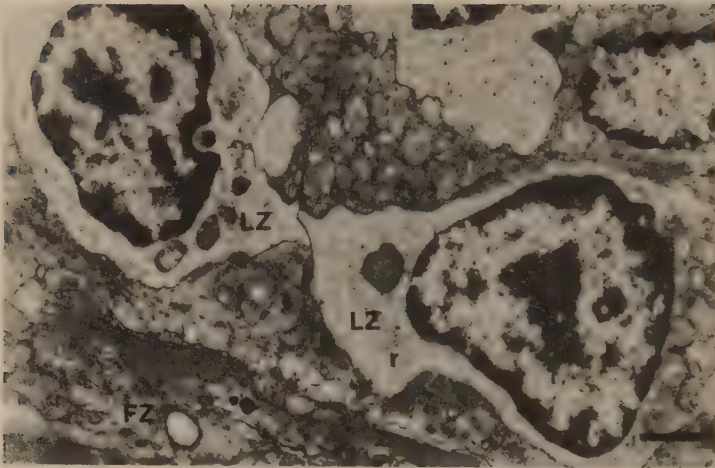


Abb. 26

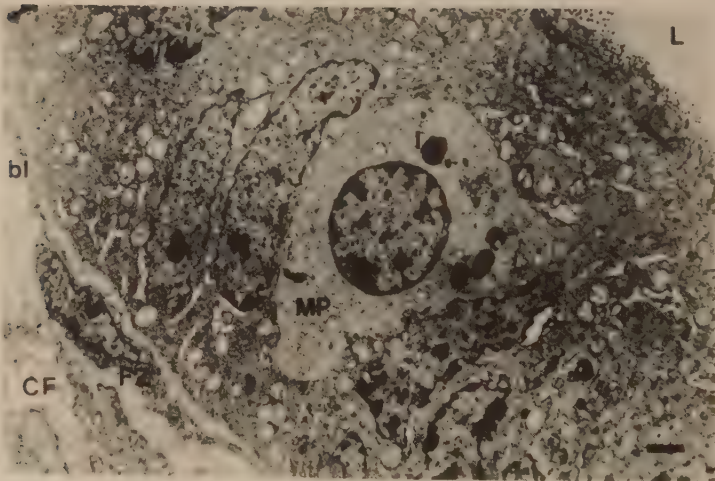


Abb. 27

Abb. 26: Intraepitheliale Lymphozyten mit Basallamina im Ileum (Zottenbereich) - Kontrollhund.

Abb. 27: Intraepitheliale lymphoide Zelle im Ileum (Zottenbereich) - Kontrollhund.

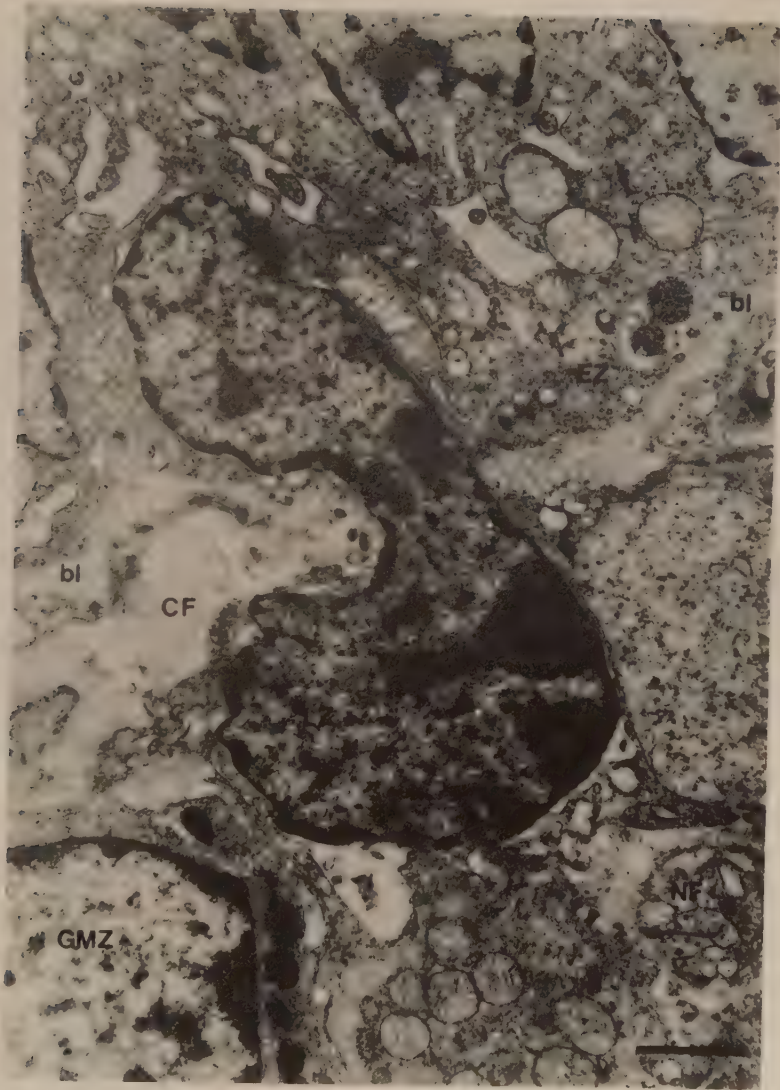


Abb. 28: Lymphozyt im Ileum auf dem Weg durch die Basallamina (Zottenbereich) - Kontrollhund.

b) Basallamina

Die Basallamina trennt die Lamina epithelialis von der Lamina propria und folgt den basalen Begrenzungen der Zellen der Lamina epithelialis. Sowohl in den Zotten als auch in den Krypten liegt zwischen Basallamina und Lamina propria ein mit wenig elektronendichtem, faserigem Material ausgefüllter Spalt (Abb. 27).

c) Lamina propria mucosae

Die nachfolgende Beschreibung gilt sowohl für die Lamina propria des Zotten- als auch für die des Kryptenbereichs.

Fibrozyten

Der Kern der Fibrozyten ist länglich, sein Chromatin befindet sich hauptsächlich in der Peripherie. Der Nucleolus liegt exzentrisch.

Das Zytoplasma bildet lange Fortsätze und enthält Vakuolen, Microbodies, ER, Mitochondrien und freie Ribosomen (Abb. 29).

Schwannsche Zellen

Der Kern ist unregelmäßig geformt, sein Chromatin findet sich in erster Linie in der Peripherie. Invaginationen der Zellmembran der Schwannschen Zelle umschließen die Axone der Nerven. Diese Axone enthalten Mitochondrien, Microbodies, Neurotubuli und Neurofibrillen. Die äußerste Begrenzung dieses ganzen Komplexes bildet eine Basallamina von ca. 66 nm Dicke (Abb. 30).

Endothelzellen

Der Kern der Endothelzellen ist länglich, sein Chromatin befindet sich vor allem an der Peripherie. In Kernnähe sind Mitochondrien, Ribosomen und ER zu erkennen. Das Zytoplasma springt mit dünnen Fortsätzen in das Kapillarlumen vor. Auch mikropinozytotische Vesikel sind zu beobachten.



Abb. 29: Mastzelle, Kapillare und Fibrozyten in der Lamina propria des Ileums (Zottenbereich) - Kontrollhund.

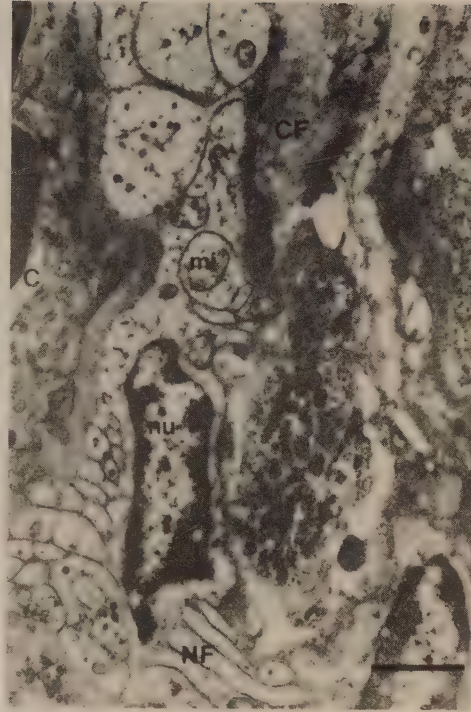


Abb. 30: Schwannsche Zelle in der Lamina propria des distalen Jejunums, mit Basallamina (Zottenbereich) - Kontrollhund.

An manchen Stellen wird das dünne Endothel (ca. 50 nm) durch Poren unterbrochen (Durchmesser ca. 50 nm), die durch ein Diaphragma geschlossen sind. Das Kapillarlumen ist von flockigem Material ausgefüllt (Abb. 29).

Nach außen hin wird die ganze Kapillare von einer dünnen Basallamina umgeben (Dicke: ca. 83 nm) (Abb. 29).

Infiltrierende Zellen

1. Lymphozyten

Die Lymphozyten haben einen mittleren Durchmesser von 4,8 μm . Das Chromatin des Kerns ist peripher angeordnet und schickt Ausläufer in das Innere des Kerns. Das spärliche Zytoplasma enthält Mitochondrien (Länge: 1,3 μm), granuläres und agranuläres ER und viele freie Ribosomen bzw. Polysomen (Abb. 31).

2. Plasmazellen

Die Plasmazelle hat einen mittleren Durchmesser von 5,8 μm . Der Kern hat die typische radspeichenartige Struktur, d.h. das Chromatin ist peripher zusammengeklumpt, um dünner werdende Ausläufer in die Mitte des Kerns zu entlassen. Der Nucleolus liegt exzentrisch.

Das Zytoplasma wird fast ausschließlich von parallel angeordneten Zisternen des granulären ER ausgefüllt. Die Zisternen sind von dichtem, granuliertem Material ausgefüllt. In Kernnähe finden sich Mitochondrien mit einer durchschnittlichen Länge von 0,9 μm (Abb. 32).

Außer dieser Form finden sich seltener Plasmazellen mit einem mittleren Durchmesser von 6,6 μm , deren Kern der beschriebenen Zelle ähnelt. Das Zytoplasma aber ist nicht so reich an granulärem ER - vielmehr füllen die mit granulärem Material gefüllten Zisternen nur das Zytoplasma auf der zellmembran-nahen Seite des Kerns und das der Zellperipherie aus. Auf der anderen Seite des Kerns ist das Zytoplasma mit einem Golgi-Komplex, Mitochondrien (Länge im Durchschnitt: 1 μm) und vereinzelt dichten homogenen runden Körpern von durchschnittlich 0,33 μm Durchmesser ausgestattet.

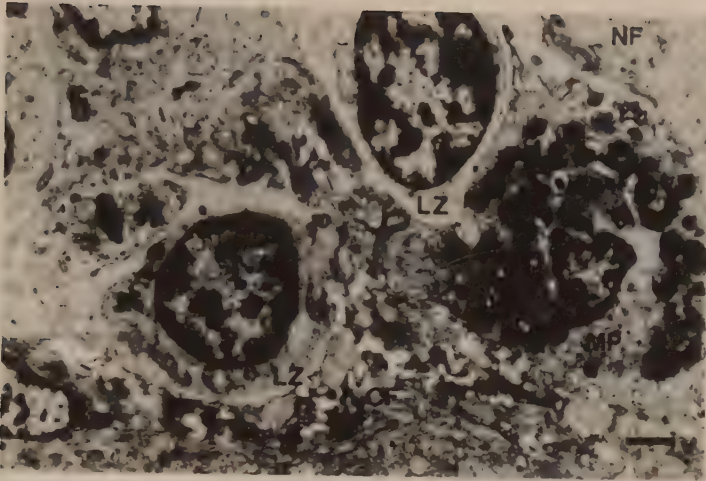


Abb. 31

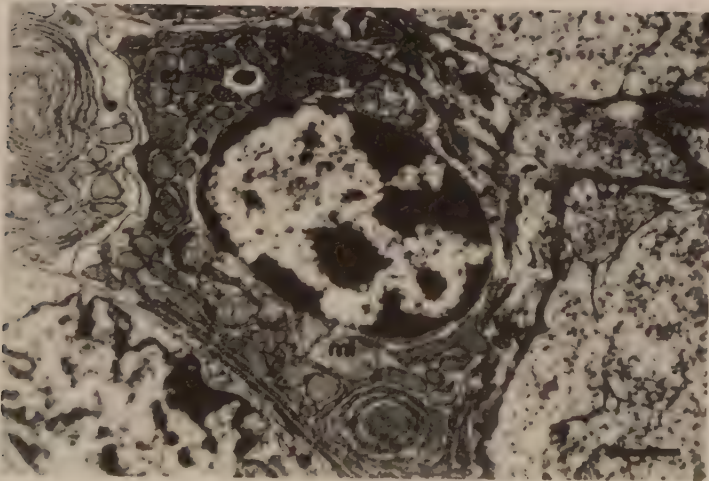


Abb. 32

Abb. 31: Mastzelle und Lymphozyten im distalen Jejunum (Zottenbereich)
- Kontrollhund.

Abb. 32: Plasmazelle im proximalen Jejunum (Kryptenbereich) - Kontroll-
hund.

3. Makrophagen

Die Kerne der Makrophagen sind unterschiedlich in der Form mit randständigem Chromatin und zentralem oder exzentrischem Nucleolus. Auch die Form der Zelle ist variabel. Im Zytoplasma sind neben zahlreichen freien Ribosomen bzw. Polysomen granuläres ER, dessen Zisternen aber nicht erweitert sind, ein schwach entwickelter Golgi-Komplex und mehr oder weniger zahlreiche Mitochondrien (durchschnittliche Länge: $0,6 \mu\text{m}$) zu beobachten. Die Lysosomen sind mit Material von unterschiedlicher Dichte gefüllt, meist rund und von einer Membran umgeben (mittlerer Durchmesser: $0,63 \mu\text{m}$).

4. Mastzellen

Die Form der Mastzellen ist rund bis länglich, manchmal mit unregelmäßigen Fortsätzen. Der Kern ist rund, oft aber auch unterschiedlich geformt mit wenig Chromatin, das an der Kernperipherie angesiedelt ist.

Das Zytoplasma ist zum größten Teil von Sekretgranula ausgefüllt, die ein granuläres, manchmal auch homogenes Material verschiedener Dichte enthalten und von einer Membran umgeben sind. Die Granula sind rund, zuweilen auch nierenförmig und haben einen Durchmesser von durchschnittlich $0,5 \mu\text{m}$. In einigen Mastzellen scheinen die sekretgefüllten Vakuolen teilweise leer zu sein.

Außer den Sekretgranula sind nur noch wenige Organellen sichtbar: einzelne Mitochondrien in Kernnähe (Länge ca. $0,5 \mu\text{m}$), ein schwach entwickelter Golgi-Komplex und viele freie Ribosomen bzw. Polysomen (Abb. 31).

2. Darmabschnittspezifische Unterschiede

a) Lamina epithelialis mucosae

Enterozyten

Während der Kern, das ER und der Golgi-Komplex keine darmabschnittspezifischen Charakteristika zeigen, läßt sich bei den Mitochondrien eine Größenzunahme von proximal nach distal beobachten: Im proximalen Jejunum liegt ihre durchschnittliche

Länge bei 0,49 μm , im distalen Jejunum bei 0,88 μm und im Ileum bei 1 μm . Die Lysosomen erfahren keine morphologischen Änderungen, sie sind aber nicht in allen Darmabschnitten gleich häufig anzutreffen: so finden sich im Ileum die meisten Lysosomen.

Die unterschiedlichen Abmessungen der Mikrovilli veranschaulichen die nachstehenden Tabellen (Die Angaben sind jeweils Mittelwerte).

Zotten

Tab. 10: Abmessungen der Mikrovilli in den Zotten

	Proximales Jejunum	Distales Jejunum	Ileum
Höhe	1,4 μm	1,23 μm	1,8 μm
Breite	0,08 μm	0,08 μm	0,1 μm
Abstand zueinander	0,03 μm	0,016 μm	0,01 μm

Krypten

Tab. 11: Abmessungen der Mikrovilli in den Krypten

	Proximales Jejunum	Distales Jejunum	Ileum
Höhe	0,38 μm	0,63 μm	0,86 μm
Breite	0,03 μm	0,08 μm	0,05 μm
Abstand zueinander	0,03 μm	0,016 μm	0,1 μm

Aus den Tabellen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Die Mikrovilli der Zotten sind im Ileum am höchsten, im distalen Jejunum am niedrigsten.
2. Sie sind im Ileum am breitesten.
3. Ihr Abstand zueinander nimmt nach distal ab.
4. Die Mikrovilli der Krypten werden nach distal höher.
5. Sie sind am breitesten im distalen Jejunum.
6. Ihr Abstand zueinander ist am deutlichsten im Ileum.
7. Die Mikrovilli der Krypten sind wesentlich niedriger und im allgemeinen dünner als die der Zotten.

Ebenso wie die Mikrovilli im Zottenepithel des Ileums am ausgeprägtesten sind, so ist es auch das Terminalnetz. Es dehnt sich dort bis zu $0,6 \mu\text{m}$ ins Zytoplasma aus.

Becherzellen

Die Mitochondrien der Becherzellen sind im distalen Jejunum am längsten (durchschnittlich $0,69 \mu\text{m}$). Auch in bezug auf die Größe der Schleimgranula übertrifft das distale Jejunum die anderen Abschnitte des Dünndarms: die Granula zeigen einen mittleren Durchmesser von $1,1 \mu\text{m}$ im distalen Jejunum, während er im proximalen Jejunum nur $0,72 \mu\text{m}$ beträgt und im Ileum $0,95 \mu\text{m}$.

Die Mikrovilli der Becherzellen im Zottenbereich des distalen Jejunums haben eine Höhe von $0,83 \mu\text{m}$, eine Breite von $0,04 \mu\text{m}$ und einen Abstand zueinander von ebenfalls $0,04 \mu\text{m}$ und sind damit höher und schmaler und stehen weiter auseinander als in den anderen Dünndarmabschnitten.

Die Becherzellen in den Krypten verfügen über kürzere ($0,3 \mu\text{m}$ für das distale Jejunum) Mikrovilli als im Zottenbereich. Die Breite hingegen und der Abstand der Mikrovilli zueinander unterscheiden sich nicht von den entsprechenden Werten in den Zotten. Das Terminalnetz weist im Zottenbereich des distalen Jejunums die größte Ausdehnung auf ($0,73 \mu\text{m}$, im

Gegensatz zum proximalen Jejunum mit $0,23 \mu\text{m}$ und dem Ileum mit $0,33 \mu\text{m}$).

Endokrine Zellen

Entsprechend der Größe ihrer Sekretgranula lassen sich die endokrinen Zellen unterschiedlichen Darmabschnitten zuordnen. So finden sich endokrine Zellen mit runden, kleinen Granula (d.h. mit einem mittleren Durchmesser von 183 nm bzw. 206 nm) im proximalen und distalen Jejunum, während Zellen mit runden Granula mit einem mittleren Durchmesser von 332 nm im Ileum zu beobachten sind. Endokrine Zellen mit polymorphen Granula sind im ganzen Dünndarm zu finden.

Die Einteilung der entsprechenden endokrinen Zellen kann wie folgt vorgenommen werden:

Granulum

Tab. 12: Einteilung der endokrinen Zellen

Zelle	Form	Größe	Vorkommen
S-Zelle Abb.33	rund, homogen, manchmal mit Halo, deutlich sichtbare Membran	206 nm	proximales und distales Jejunum
F-Zelle Abb.34	rund, homogen, ohne Halo	183 nm	distales Jejunum
L-Zelle Abb.35	rund, homogen	332 nm	Ileum
EC-Zelle Abb.36	polymorph	349 nm	proximales, distales Jejunum Ileum

Alle endokrinen Zellen, mit Ausnahme der S-Zelle, werden ausschließlich in den Krypten beobachtet. Die S-Zelle konnte als einzige endokrine Zelle auch im Zottenbereich gefunden werden.

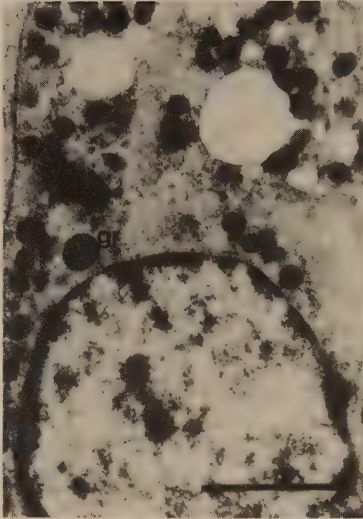


Abb. 33

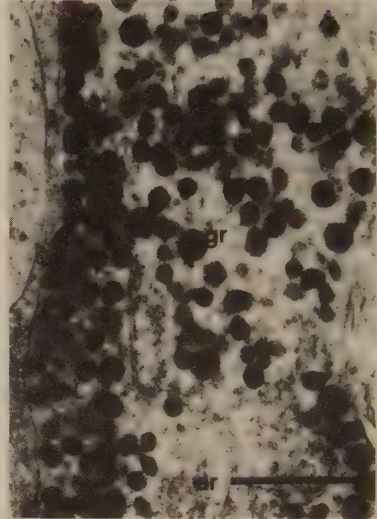


Abb. 34

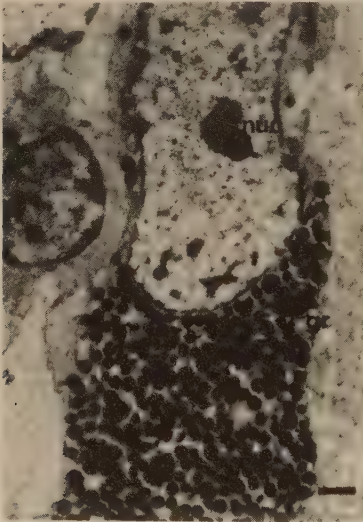


Abb. 35

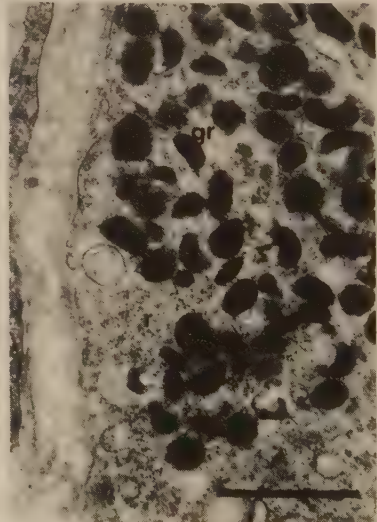


Abb. 36

Abb. 33: Endokrine Zelle (S-Zelle) im proximalen Jejunum (Zottenbereich) - Kontrollhund.

Abb. 34: Endokrine Zelle (F-Zelle) im distalen Jejunum (Kryptenbereich) - Kontrollhund.

Abb. 35: Endokrine Zelle (L-Zelle) im Ileum (Kryptenbereich) - Kontrollhund.

Abb. 36: Endokrine Zelle (EC-Zelle) im Ileum (Kryptenbereich) - Kontrollhund.

Panethsche_Zellen

Die Panethschen Zellen wurden nur vereinzelt in den Krypten gefunden.

Intraepitheliale_Zellen

Weder hinsichtlich der Theliolymphozyten noch in bezug auf andere lymphoide Zellen können darmabschnittspezifische Unterschiede gefunden werden.

b)_Basallamina

Die Basallamina begleitet die basalen Konturen der Epithelzellen und ist im proximalen Jejunum durchschnittlich 30,5 nm, im distalen Jejunum 41,6 nm und im Ileum 36,4 nm dick. Sie ist mitunter etwa 30,0 nm von der Lamina epithelialis abgehoben. Zwischen der Basallamina und der Lamina propria findet sich filamentöses Material, so daß der Spalt zwischen Lamina epithelialis und Lamina propria im proximalen Jejunum eine Dicke von durchschnittlich 0,4 μm , im distalen Jejunum von 0,8 μm und im Ileum von 1,2 μm aufweist.

c)_Lamina_propria_mucosae

Weder die "festen" Bestandteile der Lamina propria, noch ihre infiltrierenden Zellen lassen darmabschnittspezifische Unterschiede erkennen.

B. Versuchsgruppe

Spezifische Veränderungen 5, 15 bzw. 30 Minuten nach oraler Gabe von HGG unter Berücksichtigung des untersuchten Darmabschnittes

1. Veränderungen 5 Minuten nach oraler Applikation von HGG

a) Lamina epithelialis mucosae

In der Lamina epithelialis erfahren nur die Becherzellen eine Änderung: Ihr Inhalt ist besonders in den Krypten des proximalen und distalen Jejunums weitaus weniger elektronendicht als bei den Tieren der Kontrollgruppe. Die Sekretgranula sind mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 1 μm nur wenig größer als bei den Kontrolltieren. Panethsche Zellen können nicht beobachtet werden.

b) Basallamina

Sowohl die Dicke der Basallamina als auch der Abstand zwischen Lamina epithelialis und Lamina propria bleiben gegenüber der Kontrollgruppe gleich.

c) Lamina propria mucosae

Bezüglich der Lamina propria lassen sich im Vergleich zu den Kontrollhunden keine Veränderungen feststellen.

2. Veränderungen 15 Minuten nach oraler Applikation von HGG

a) Lamina epithelialis mucosae

Enterozyten

Sowohl die Organellen, als auch die Zelloberfläche zeigen Veränderungen.

- Proximales Jejunum

Die Mitochondrien sind mit einer durchschnittlichen Länge

von $1,8 \mu\text{m}$ vergrößert, auch die auffallend zahlreichen Lysosomen zeigen eine Größenzunahme (mittlerer Durchmesser: $0,29 \mu\text{m}$) gegenüber der Kontrollgruppe.

Die Mikrovilli der Zotten sind etwa gleich lang ($1,3 \mu\text{m}$), aber doppelt so breit (im Durchschnitt $0,16 \mu\text{m}$) wie bei den Kontrolltieren. Der Abstand der Mikrovilli zueinander ist mit durchschnittlich $0,03 \mu\text{m}$ etwas kleiner. Die Mikrovilli der Krypten zeigen keine Veränderungen (Abb. 37).

- Distales Jejunum

Im distalen Jejunum ist der Golgi-Komplex deutlich erweitert. Die Mikrovilli der Zotten sind auch hier breiter ($0,14 \mu\text{m}$ im Durchschnitt).

- Ileum

Im Ileum sind keine Veränderungen feststellbar.

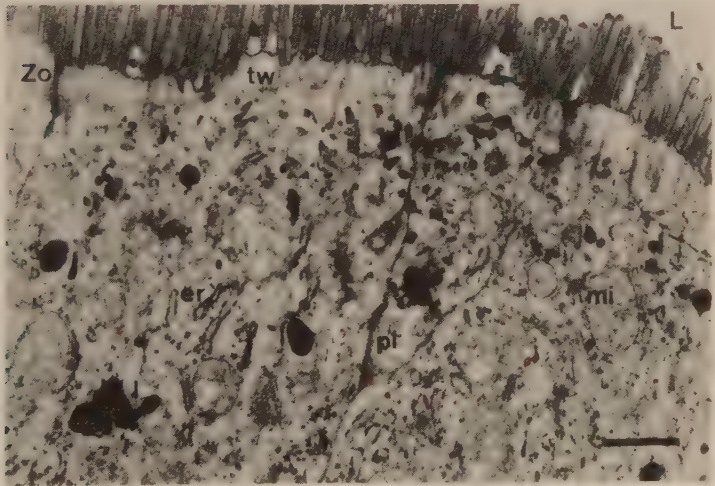


Abb. 37: Enterozyten mit zahlreichen Lysosomen im proximalen Jejunum (Zottenbereich) - 15 Minuten nach oraler HGG-Applikation.

Becherzellen

- proximales Jejunum

Der Inhalt der Becherzellen ist ebenso wie 5 Minuten nach HGG-Gabe weniger elektronendicht, ihre Sekretgranula - sofern sie nicht zu einer homogenen Masse zusammengefloßen sind - mit einem mittleren Durchmesser von $1,9 \mu\text{m}$ allerdings wesentlich größer als bei den Kontrollhunden. Der Golgi-Komplex ist erweitert.

- distales Jejunum

Als auffälligste Besonderheit 15 Minuten nach HGG-Applikation kann eine große Anzahl extrem veränderter Becherzellen, die in den Zotten und Krypten auftreten, gelten, wie sie bei keinem anderen Tier auch nur annähernd beobachtet werden können. Der Kern selbst zeigt keine Veränderungen, die äußere Kernmembran ist aber von der inneren relativ weit entfernt, so daß zwischen beiden Membranen ein deutlicher Spalt entsteht, der durch die Diaphragmata der Kernporen unterbrochen wird.

Das Zytoplasma ist sehr dicht. Der Golgi-Komplex ist erweitert, die Mitochondrien unverändert. Die Zahl der freien Ribosomen ist erhöht. Die markanteste Veränderung dieser Zellen besteht aber im Auftreten zahlreicher z.T. leer erscheinender, z.T. mit granuliertem Material gefüllter Vakuolen von durchschnittlich 160 nm Durchmesser.

Die Mikrovilli dieser Zellen erscheinen abgerissen und blasig aufgetrieben, ihre mittlere Länge liegt bei $1,3 \mu\text{m}$, die Breite bei $0,07 \mu\text{m}$ und damit über den entsprechenden Werten der Kontrollgruppe; die Abstände sind mit durchschnittlich $0,02 \mu\text{m}$ kleiner. Das Terminalnetz ist nur andeutungsweise vorhanden (Abb. 38).

In den Krypten finden sich außerdem noch andere Becherzellen: sie verfügen über sehr wenig elektronendichten Inhalt, der meist homogen ist oder aus z.T. konfluierenden Granula mit einem mittleren Durchmesser von $1,16 \mu\text{m}$ besteht. Sowohl die Länge (durchschnittlich $0,5 \mu\text{m}$) als auch die Breite der Mikrovilli (durchschnittlich $0,08 \mu\text{m}$)

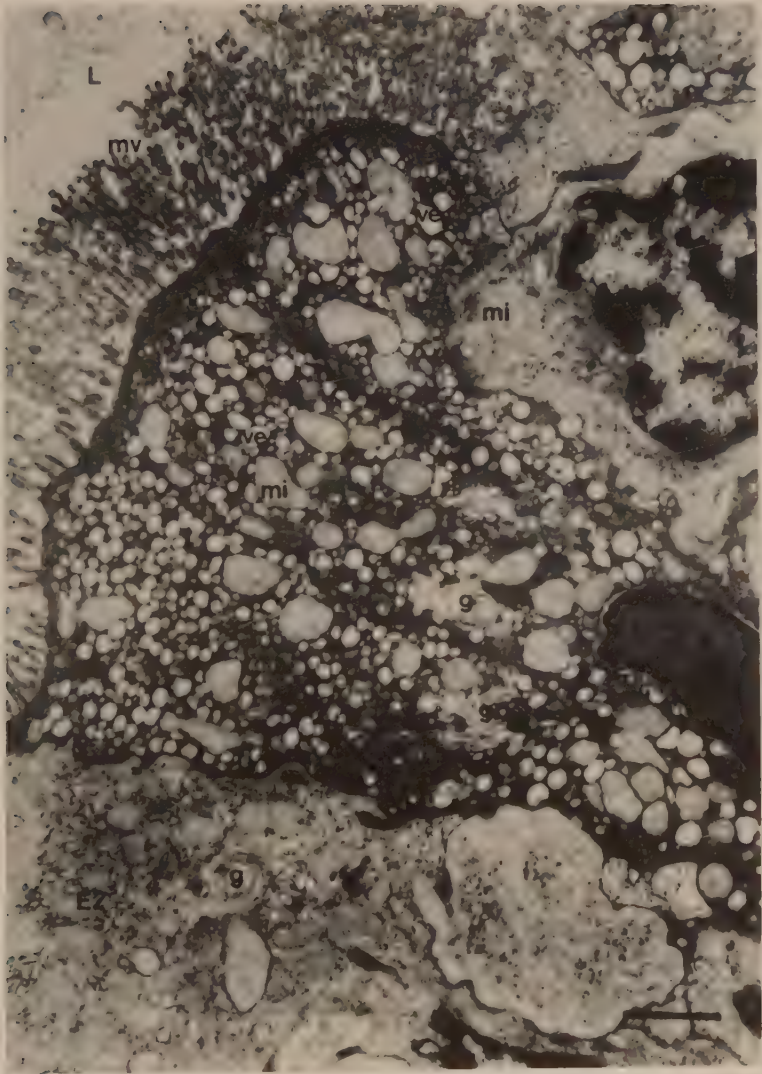


Abb. 38: Becherzellen im distalen Jejunum (Zottenbereich) - 15 Minuten nach oraler HGG-Applikation.

als auch der Abstand der Mikrovilli zueinander ($0,08 \mu\text{m}$) ist - mit der Kontrollgruppe verglichen - vergrößert.

- Ileum

Die Becherzellen des Ileums zeigen abgesehen von ihrem sehr wenig dichten Inhalt keine Abweichungen von denen der Kontrollgruppe.

Endokrine Zellen

Bei diesen Zellen treten keine Veränderungen auf.

Panethsche Zellen

Panethsche Zellen können nicht gefunden werden.

Intraepitheliale Zellen

- Lymphozyten

Die Morphologie der Lymphozyten weicht im allgemeinen nicht von den Befunden bei den Kontrolltieren ab.

Besonders im proximalen und distalen Jejunum läßt sich eine veränderte Lokalisation der Lymphozyten beobachten: einige Lymphozyten sind in der apikalen Region des Epithels angesiedelt (Abb. 39).

Sogar im Lumen kann ein Lymphozyt beobachtet werden (Abb. 40).

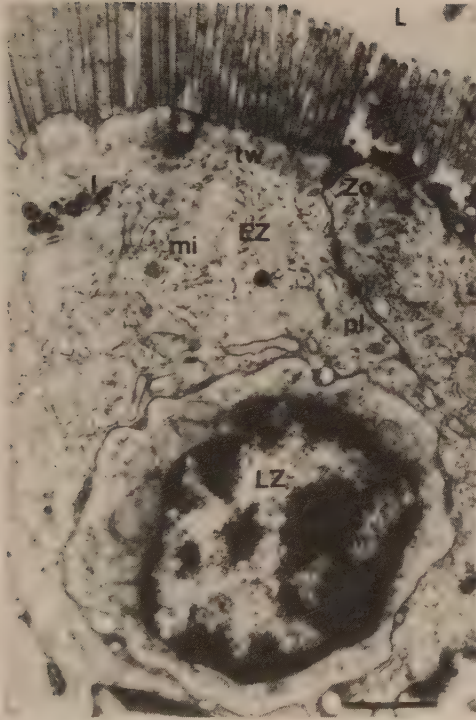


Abb. 39: Intraepithelialer Lymphozyt im distalen Jejunum (Zottenbereich) - 15 Minuten nach oraler HGG-Applikation.



Abb. 40: Lymphozyt im Darmlumen des distalen Jejunums (Zottenbereich) - 15 Minuten nach oraler HGG-Applikation.

- Andere lymphoide Zellen

Im distalen Jejunum können vereinzelt Zellen gefunden werden, bei denen es sich vermutlich um Makrophagen handelt.

Der Durchmesser der Zellen liegt bei $5\text{ }\mu\text{m}$. Der längliche Kern enthält randständiges Chromatin; der Nucleolus liegt zentral.

Im großen Zytoplasma findet sich vereinzelt ER, ein Zentriol und wenige Mitochondrien sind zu beobachten. Auch fallen hier wieder die mit dichtem Material gefüllten und von einer Membran umgebenen Lysosomen auf, deren Durchmesser zwischen $0,14$ und $0,42\text{ }\mu\text{m}$ variiert.

b) Basallamina

Die Dicke der Basallamina bleibt unverändert, der Raum zwischen Lamina epithelialis und Lamina propria ist bedeutend größer als bei der Kontrollgruppe und somit auch größer als 5 Minuten nach HGG-Applikation: im proximalen Jejunum $1,1\text{ }\mu\text{m}$, im distalen Jejunum $1,2\text{ }\mu\text{m}$ und im Ileum $2,2\text{ }\mu\text{m}$ (die Werte sind jeweils durchschnittliche Angaben).

c) Lamina propria mucosae

Die Zellen der Lamina propria sind unverändert.

3. Veränderungen 30 Minuten nach oraler Applikation von HGG

a) Lamina epithelialis mucosae

Enterozyten

- proximales Jejunum

Die Mikrovilli der Zottenregion sind nahezu unverändert, die der Krypten sind aber höher (durchschnittliche Höhe: $0,86\text{ }\mu\text{m}$), breiter (durchschnittliche Breite: $0,13\text{ }\mu\text{m}$) und stehen enger beisammen (mittlerer Abstand: $0,02\text{ }\mu\text{m}$) als bei der Kontrollgruppe.

- distales Jejunum

Die Mikrovilli der Zotten sind im Vergleich zu denen der Kontrolltiere breiter (im Mittel $0,13 \mu\text{m}$) und ihr Abstand zueinander ist kleiner (im Durchschnitt $0,008 \mu\text{m}$). Bezüglich der Krypten sind keine Veränderungen festzustellen.

- Ileum

Weder an Zotten noch an Krypten sind Veränderungen zu beobachten.

Becherzellen

Besonders in den Krypten des proximalen und distalen Jejunums sind die Schleimgranula dichter als 5 und 15 Minuten nach HGG-Applikation, der Inhalt der Becherzellen ist weniger homogen.

Im Ileum ist jedoch keine Veränderung zu registrieren.

Endokrine Zellen

Auch bezüglich der endokrinen Zellen ergeben sich keine Abweichungen gegenüber den Befunden bei der Kontrollgruppe.

Panethsche Zellen

Panethsche Zellen können nicht gefunden werden.

Intraepitheliale Zellen

- Lymphozyten

Die intraepithelialen Lymphozyten befinden sich wie auch 5 Minuten nach HGG-Gabe in allen Darmabschnitten unmittelbar oberhalb der Basalmembran.

- Andere lymphoide Zellen

Andere lymphoide Zellen sind in der Lamina epithelialis nicht zu beobachten.

b) Basallamina

Ebenso wie bei allen anderen Hunden der Versuchsgruppe zeigen sich auch hier keine Veränderungen bezüglich der Dicke der Basallamina. Der Abstand zwischen den zellulären Elementen der Lamina propria und der Basallamina liegt aber mit $1,5 \mu\text{m}$ im proximalen Jejunum, $2,15 \mu\text{m}$ im distalen Jejunum und $2,3 \mu\text{m}$ im Ileum (jeweils als Mittelwerte angegeben) über den Werten der anderen Hunde der Versuchsgruppe.

c) Lamina propria mucosae

Veränderungen bezüglich der Zellen der Lamina propria sind nicht festzustellen.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

b1	Basallamina
C	Kapillare
CF	Kollagenfaser
D	Desmosom
EN	Endothelzelle
ER	Endoplasmatisches Reticulum
EZ	Enterozyt
FB	Fibroblast
FZ	Fibrozyt
g	GolgiKomplex
GMZ	Gewebsmastzelle
gr	Granulum
L	Lumen
l	Lysosom
LZ	Lymphozyt
mi	Mitochondrium
MP	Makrophage
mv	Mikrovilli
NF	Nervenfaser
nu	Nukleus
nuc	Nukleolus
pl	Plasmalemm
r	Ribosom
rER	rauhes endoplasmatisches Reticulum
sc	surface coat $\hat{=}$ Glykokalyx
sg	Sekretgranulum
tw	Terminalnetz
ve	Vesikel
z	Zentriol
Za	Zonula adhaerens
Zo	Zonula occludens

Die Meßlinie am rechten unteren Bildrand entspricht in sämtlichen Abbildungen einer Länge von 1 μ m.

E. DISKUSSION

Aufbau und Morphologie der Tunica mucosa des Dünndarms unterliegen bei den verschiedenen Säugetieren und beim Menschen weitgehend den gleichen Gesetzmäßigkeiten. Trotzdem finden sich bei genauer Untersuchung der Dünndarmschleimhaut des Hundes Abweichungen von den Befunden, die in der Literatur in erster Linie für den Menschen und die Nagetiere beschrieben wurden.

So wurde anhand der vorliegenden Untersuchungen festgestellt, daß die Mikrovilli der Enterozyten im Zottenbereich beim Hund in allen Darmabschnitten höher und dünner als beim Menschen (MARSH /SWIFT, 1969; GARDNER et al., 1970; SHINER, 1983) und bei der Ratte (BRUNSER/LUFT, 1970) sind. Die beim Hund im Vergleich zu anderen Säugetieren sehr langen Zotten (SAJONSKI /SMOLLICH, 1972; STINSON/CALHOUN, 1976) bewirken eine Vergrößerung der Schleimhautoberfläche des Dünndarms. Die hohen Mikrovilli haben eine weitere Oberflächenvergrößerung und damit eine erhöhte Resorptionsleistung zur Folge.

Während diese Strukturmerkmale bei allen Enterozyten des Hundes beobachtet werden können und als tierartspezifisch zu bezeichnen sind, können sich die Enterozyten eines Hundes hinsichtlich anderer morphologischer Kriterien voneinander unterscheiden.

So können benachbarte Enterozyten eine unterschiedliche Dichte ihres Zytoplasmas aufweisen. Enterozyten mit dichtem Zytoplasma und chromatinreichem Kern mit deutlichem Nukleolus verfügen über einen auffallend erweiterten Golgi-Komplex und dilatiertes granuläres ER (endoplasmatisches Reticulum). Da eine Dilatation dieser Organellen mit vermehrter Aktivität der Zelle einhergeht (FAWCETT, 1973), läßt sich feststellen, daß eine erhöhte Dichte des Zytoplasmas der Enterozyten eine Intensivierung des Zellstoffwechsels widerspiegelt. Dies erlaubt den Schluß, daß die Zellen sich zum

gleichen Zeitpunkt in unterschiedlichen Funktionsstadien befinden.

Im Elektronenmikroskop zeigt der Inhalt der Becherzellen von Zelle zu Zelle verschiedene Dichte bzw. im Lichtmikroskop unterschiedliche Anfärbbarkeit der Schleimgranula. Dies gibt Anlaß zur Frage, ob zwischen dem Erscheinungsbild der Granula, ihrer chemischen Zusammensetzung und dem Sekretionsstadium der Zelle ein Zusammenhang besteht. Dabei sind die Becherzellen mit homogenem Inhalt, d.h. die Zellen, deren Granula miteinander verschmolzen sind und die somit zur Sekretion des Schleims bereit sind (NEUTRA/SCHAEFFER, 1977; KUROSUMI et al., 1981), im Semidünnschnitt mit Methylenblau ohne Ausnahme hell gefärbt. Dagegen enthalten die Zellen mit deutlicher Granulation, die also noch unreif sind, sowohl hell als auch dunkel gefärbte Granula. Da Methylenblau als basischer Farbstoff basischen Schleim nur schwach anfärbt, ist der helle, homogene Inhalt der reifen Becherzelle basisch, wogegen die unreife Becherzelle sowohl saures als auch alkalisches Material enthält.

Der Schleim, der ins Lumen gelangt, ist also alkalisch, was mit dem pH-Wert im Lumen des Dünndarms des Hundes, der im Mittel bei 8,3 liegt, in Einklang zu bringen ist (HILL, 1976). Die Beobachtung von KUROSUMI et al., daß auch unreife Schleimgranula basisch reagieren (KUROSUMI et al., 1981), läßt sich dahingehend modifizieren, daß unreife Becherzellen entsprechend der Anfärbbarkeit ihrer Granula sowohl basische als auch saure Schleimtröpfchen enthalten. Dies stimmt auch mit den Untersuchungen von PODDAR und JACOB (1979) überein, die als Inhalt vieler Becherzellen Sialidase-labile, d.h. saure und Sialidase-resistente, d.h. basische Sialomucine beschreiben (PODDAR/JACOB, 1979). Im Elektronenmikroskop macht sich die unterschiedliche chemische Reaktion des Schleims in der verschiedenen Dichte der Granula bemerkbar: die dichten, niemals konfluierenden Granula entsprechen den sauren, die weniger dichten, instabilen Tröpfchen den basischen Granula der Methylenblaufärbung.

Das unterschiedliche Erscheinungsbild der endokrinen Zellen im Dünndarm des Hundes hingegen ist nicht Ausdruck verschiedener Funktionsstadien der Zelle, sondern beruht auf dem Auftreten verschiedener Zelltypen. Ihre Sekretionsgranula und ihr Vorkommen in den einzelnen Darmabschnitten weisen sie in Übereinstimmung mit folgenden Autoren als S-, F-, L- und EC-Zellen aus:

PEARSE et al., 1970; KUBEŠ et al., 1974; CAPELLA et al., 1976; BUCHAN und POLAK, 1980. Dabei erreichen die S-Zellen und die EC-Zellen der Zotten immer (BUCHAN/POLAK, 1980) die L-Zellen manchmal (PEARSE et al., 1970) und die EC-Zellen der Krypten nie (BUCHAN/POLAK, 1980) das Lumen. Bezüglich dem Kontakt der F-Zellen zum Lumen sind keine Literaturangaben vorhanden. Der Grund dafür, daß in vorliegender Arbeit in keinem Fall ein Kontakt zum Lumen nachweisbar ist, ist in einer Schnittführung zu sehen, die nicht die Zelle in ihrer gesamten Ausdehnung erfaßt.

Während das Vorkommen der anderen, in dieser Arbeit gefundenen Zellen gesichert ist, fehlt laut STINSON und CALHOUN beim Fleischfresser die Panethsche Zelle (STINSON/CALHOUN, 1976). Im Ileum der untersuchten Hunde aber konnte, wenn auch nur vereinzelt, eine Zelle gefunden werden, die in ihrer Morphologie der von SHINER beim Menschen beschriebenen Panethschen Zelle entspricht (SHINER, 1983).

Nicht nur die Zellen der Lamina epithelialis sind in dieser Abhandlung von Interesse, auch einige Zellen der Lamina propria zeichnen sich durch Besonderheiten in der Morphologie aus, die einer genaueren Betrachtung bedürfen. Steht der Durchmesser der Theliolymphozyten ($4,28 - 5,7 \mu\text{m}$) durchaus in Einklang mit den Angaben in der Literatur (MARSH, 1975), so divergieren die Angaben über die Abmessungen der Lymphozyten der Lamina propria. Während laut RUDZIK und BIENENSTOCK (1974) der Durchmesser der meisten Lymphozyten $8 - 10 \mu\text{m}$ beträgt (RUDZIK/BIENENSTOCK, 1974), halten OTTO und WALKE (1972) einen Wert von $5,5 - 6,5 \mu\text{m}$ für wahrscheinlich (OTTO/WALKE,

1972). Andere Autoren wieder geben den mittleren Durchmesser kleiner Lymphozyten mit 4,2 μm bzw. 4,8 μm an (HEBEL/LIEBICH, 1969; MANDEL, 1977). Die letztgenannten Angaben und die Tatsache, daß OTTO und WALKE (1972) keine morphologischen Unterschiede zwischen den Lymphozyten der Lamina epithelialis und der Lamina propria finden konnten (OTTO/WALKE, 1972), stimmt mit den Befunden der vorliegenden Arbeit (mittlerer Durchmesser der Lymphozyten der Lamina propria: 4,8 μm) überein. Bei den kleinen Lymphozyten handelt es sich um Gedächtniszellen ("memory cells"), die sich erst nach Stimulation durch ein Antigen zum aktivierten großen Lymphozyten differenzieren (HUMPHREY/WHITE, 1972; MANDEL, 1977).

Die Plasmazellen präsentieren sich demgegenüber weit weniger einheitlich: Eine Form mit gut ausgebildetem granulärem ER steht einer ER-armen Form gegenüber. Dabei entspricht die erstgenannte Plasmazelle der heranreifenden Zelle (die ausgereifte Plasmazelle verfügt über weit dilatiertes granuläres ER) und die letztgenannte Form der unreifen Zelle (MANDEL, 1977; SHINER, 1983). Die bei den Kontrolltieren zu beobachtende Anwesenheit von Plasmazellen in verschiedenen Stadien der Differenzierung spricht für eine grundsätzliche Bereitschaft, auf antigenen Reiz mit der Bildung von Antikörpern zu reagieren. Während also die Lymphozyten, die die zelluläre Immunität vermitteln, erst einer Aktivierung bedürfen, ist die durch die Plasmazellen bedingte humorale Immunität ständig gewährleistet.

Den Kontrolltieren wurde die gleiche Zahl von Versuchstieren gegenübergestellt, die aber jeweils zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt (5, 15, 30 Minuten) nach intragastraler Antigen-Applikation untersucht wurden. Als Antigen für die Versuchsreihe wurde ein für den Hund fremdes Protein, das HGG (Human Gamma Globuline), gewählt. Dadurch ist zum einen ausgeschlossen, daß bereits vor Versuchsbeginn Antikörper gegen diese Substanz im Organismus des Versuchstieres vorliegen, zum anderen erfüllt es durch seine hohe Immunogenität als Makromolekül in idealer Weise die Voraussetzungen

für eine möglichst effektive Immunantwort des Dünndarms (HUMPHREY/WHITE, 1972; TEICHMANN, 1983). Der intragastralen HGG-Gabe ging eine parenterale Immunisierung mit diesem Antigen voraus. Bei einer bloßen enteralen HGG-Applikation würde das Protein zwar zum Teil intakt resorbiert werden (SEIFERT, 1976; BRIDGES/WOODLEY, 1979; SEIFERT et al., 1979; WILLIAMS, 1979; WALKER, 1981) und nach der Resorption sogar ungeminderte biologische Aktivität zeigen (SEIFERT et al., 1979), bei einer Resorptionsrate von lediglich 5 - 20% (SEIFERT, 1976) aber wäre die Antikörperbildung wesentlich zu schwach. Durch die parenterale Immunisierung ist zudem eine gleichmäßigere und von der Immunitätslage des Darms unabhängige Antikörperproduktion gewährleistet (TEICHMANN, 1983).

Bei Ratten, die gegen Makromoleküle sensibilisiert wurden, wurde eine Adsorption des Antigens an Antikörper auf der Oberfläche der Darmmucosa beobachtet (WALKER et al., 1975). Dementsprechend kann auch nach intragastraler HGG-Gabe beim Hund eine derartige Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen auftreten. Diese Komplexe scheinen die Resorption der Makromoleküle durch die Enterozyten des Dünndarms zumindest teilweise zu verhindern: Der Antigen-Antikörperkomplex wird durch lokale Proteasen abgebaut - die Resorptionsrate ist stark herabgesetzt (WALKER et al., 1975; SEIFERT, 1976; KAGNOFF, 1981; STROBER et al., 1981; WALKER, 1981). Die dennoch resorbierten intakten Proteine können Anlaß zu einer weiteren lokalen Antikörperproduktion geben (SEIFERT et al., 1979).

Die Menge sowohl des parenteral als auch des intragastral applizierten HGG entspricht der von TEICHMANN (1983) mit Erfolg angewandten HGG-Dosis (TEICHMANN, 1983), so daß davon auszugehen ist, daß eine für immunologische Reaktionen ausreichende Menge appliziert wurde. Da im Magen nur 15% des Proteins verdaut werden (JACOBSON, 1977), ist im Dünndarm auch nach intragastraler Applikation ausreichend Protein vorhanden.

Als auffälligste morphologische Veränderung, die durch die Reaktion auf HGG hervorgerufen wird, ist das Auftreten zahlreicher homogener, d.h. kurz vor der Schleimausstoßung stehender, oder bereits Schleim sezernierender Becherzellen im Jejunum zu werten. Dies wird im Licht- und Elektronenmikroskop sowohl 5 als auch 15 Minuten nach HGG-Gabe deutlich.

Ebenfalls 15 Minuten nach HGG-Applikation sind stark vakuolierte Becherzellen mit erweitertem Golgi-Komplex zu beobachten, die aufgrund dieser Kriterien als Becherzellen in Anbildung zu bezeichnen sind. Diese Zellen und die zahlreichen aktiven Becherzellen deuten auf eine erhöhte Schleimproduktion hin: Während 5 Minuten nach Antigen-Gabe vermehrt Schleim sezerniert wird, kommt es 10 Minuten später zusätzlich zur verstärkten Schleimnachbildung, wogegen 30 Minuten nach intra-gastraler Antigen-Applikation keine Wirkung auf die Becherzellen mehr feststellbar ist.

Die gesteigerte Aktivität der Becherzellen nach Antigen-Verabreichung ist als Hinweis darauf zu werten, daß durch Antigen-Antikörper-Komplexe die Schleimsekretion stimuliert wird. Dadurch werden die Komplexe von der Oberfläche der Enterozyten ferngehalten und somit eine Resorption verhindert. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen WALKER et al. mittels Untersuchungen am Jejunum der Ratte (WALKER et al., 1976). Auch die erhöhte Schleimsekretion im Magen, die 5 Minuten nach HGG-Applikation einsetzt, korreliert mit den Befunden der vorliegenden Arbeit (TEICHMANN, 1983).

Die Resorption von antigenem Material wird also durch die additive Wirkung zweier Einzelkomponenten, nämlich der Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen und der gesteigerten Schleimsekretion, reduziert (WALKER et al., 1975 und 1976).

Trotzdem deuten die Veränderungen an den Enterozyten 15 Minuten nach HGG-Gabe, wie die Zunahme der Lysosomen, auf eine gesteigerte Aktivität auch dieser Zellen hin. Diese erhöhte

Leistung der Enterozyten muß aber nicht durch die Resorption intakter Proteine bedingt sein, auch die vermehrte Aufnahme von hydrolytisch oder enzymatisch gespaltenen Proteinen oder auch der gesteigerte Abbau zelleigenen Materials kann der Grund dafür sein (GRAY/COOPER, 1971; BARGMANN, 1977).

Zudem reagieren die Enterozyten mit einer erhöhten Zellproliferation: die Krypten werden mit zunehmender Zeit nach HGG-Applikation tiefer - eine Beobachtung, die auch anlässlich von Untersuchungen der entzündeten Dünndarmschleimhaut gemacht werden konnte (GARDNER et al., 1970; CASTRO, 1982).

Gleichzeitig werden in der Lamina epithelialis auch die Theliolymphozyten stimuliert. Dies äußert sich in ihrer zahlenmäßigen Zunahme und lumennahen Position bzw. ihrer Lokalisation im Lumen. Eine Lymphozytenmigration durch die Lamina epithelialis ist in einem Zeitraum von 15 Minuten grundsätzlich denkbar, da ein Lymphozyt in dieser Zeit durchschnittlich 370 μ m zurücklegen kann (MATTHIAS, 1972) und damit in der Lage ist, die 32 μ m dicke Lamina epithelialis (TITKEMEYER/CALHOUN, 1955) sogar etwa zehnmal zu durchwandern. Nach 15 Minuten kann also ein ursprünglich in der Lamina propria oder basal in der Lamina epithelialis gelegener Lymphozyt theoretisch folgende drei Bewegungen gemacht haben:

1. Der Lymphozyt wandert ins Lumen und wieder in die Lamina propria zurück.
2. Der Lymphozyt geht nach Eintritt ins Lumen verloren.
3. Der Lymphozyt gelangt nur bis in den lumennahen Bereich, um dann wieder die Lamina propria zu erreichen.

Die erstgenannte Hypothese, die von GRAU anhand histologischer Serienschnitte manifestiert wurde (GRAU, 1972), muß bei Berücksichtigung des alkalischen pH-Wertes von durchschnittlich 8,3 im Lumen des Dünndarms (HILL, 1976) abgelehnt werden, da es fraglich ist, ob ein an einen pH-Wert

von 7,4 angepaßter Lymphozyt eine derartige Milieuänderung übersteht, ohne Schaden zu erleiden. Es ist also wahrscheinlich, daß die Lymphozyten, die sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in anderen Publikationen (TONER/FERGUSON, 1971; SHINER, 1983) im Lumen gefunden wurden, ausgeschieden werden. Die Lymphozyten aber, die am immunologischen Geschehen teilnehmen, gelangen nach Antigen-Kontakt im apikalen Bereich der Enterozyten wieder in die Lamina propria - eine Theorie, die auch in jüngeren Veröffentlichungen vertreten wird (FERGUSON/MURRAY, 1971; SELBY et al., 1981 a)). Sowohl die Lymphozyten der Lamina propria als auch die der Lamina epithelialis sind der Population der kleinen Lymphozyten zuzurechnen. Zu diesen kleinen Lymphozyten müssen sowohl die immunologisch kompetenten Zellen, die für eine Erstantwort auf das parenteral applizierte Antigen verantwortlich sind als auch die Gedächtniszellen ("memory cells") gezählt werden, die für die beschleunigte Sekundärantwort nach zusätzlicher intragastraler HGG-Applikation zuständig sind (HUMPHREY/WHITE, 1972). Große Lymphozyten, die als die aktivierte Form dieser Zellen gelten (MANDEL, 1977), sind in der Tunica mucosa zu keinem Zeitpunkt zu beobachten. Der Grund hierfür kann darin gesehen werden, daß es sich bei dieser Immunantwort um eine Reaktion vom Spätyp handelt und somit auch nach 30 Minuten noch keine aktivierten Lymphozyten vorliegen können.

Die Beobachtung von MARSH, daß Lymphozyten die einzigen Zellen der Lamina propria sind, die Zugang zur Lamina epithelialis erhalten (MARSH, 1975), scheint nur unter physiologischen Bedingungen ihre Gültigkeit zu behalten. Sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch bei der Weizeneiweiß-Unverträglichkeit konnten Makrophagen in der Lamina epithelialis gefunden werden (SHINER, 1983). Ihre Anwesenheit könnte durch ihre Funktion als Vermittler des Kontakts zwischen Antigen und Lymphozyt erklärt werden ("Antigen presenting cell") (RÖLLINGHOFF et al., 1982). Auch in der Lamina propria des Dünndarms steigt die Zahl der Lymphozyten 15 Minuten

nach Antigen-Applikation an, was im Einklang mit vergleichbaren Untersuchungen des Magens steht, wo der erste Anstieg bereits nach 5 Minuten zu verzeichnen ist (STEUER, 1984). Auch die gesteigerte Durchblutung der Schleimhaut des Duodenums und Jejunums 10 Minuten nach HGG-Applikation (TEICHMANN, 1983) korreliert gut mit der erhöhten Zellinfiltration. Anhand funktioneller Untersuchungen konnte TEICHMANN auch beweisen, daß die Durchblutungssteigerung nach Antigen-Gabe (HGG) wesentlich höher ist als nach Nahrungsstimulation, obwohl nur ein Fünftel des Proteinäquivalents verabreicht wurde (TEICHMANN, 1983). Somit muß also die Frage nach der Beteiligung immunologischer Reaktionen an den Veränderungen in der Dünndarmschleimhaut eindeutig positiv beantwortet werden.

Zudem konnte TEICHMANN (1983) in der Tunica mucosa von Duodenum, Jejunum und Ileum sensibilisierter Hunde Ia-positive Zellen identifizieren, die Antigenbindungsstellen für HGG tragen. Da diese Zellen in der Lamina propria, aber auch intraepithelial interzellulär liegen sollen (TEICHMANN, 1983), ist der Schluß erlaubt, daß es sich hierbei u.a. auch um Lymphozyten handeln könnte.

Der Hauptanstieg der Plasmazellen erfolgt erst 15 Minuten nach dem der Lymphozyten, was dadurch zu erklären ist, daß die Plasmazellen erst sekundär durch Signale der Lymphozyten proliferieren (WALKER/ISSELBACHER, 1977; SCHMIEGEL et al., 1982).

Nicht nur zelluläre Elemente der Lamina propria sind nach Antigen-Applikation verändert, auch die bindegewebige Grundsubstanz wird beeinflußt: Die der Basallamina zugewandte zellfreie Zone der Lamina propria wird mit zunehmender Zeit nach HGG-Gabe breiter, was mit der Ausbildung eines interzellulären Ödems als Folge erhöhter Kapillarpermeabilität in Verbindung gebracht werden kann (MATTHIAS, 1972).

Sowohl die Veränderungen in der Lamina epithelialis als auch in der Lamina propria sind allerdings nur im Jejunum und nicht im Ileum zu beobachten. Als Grund hierfür kann die relativ große Entfernung des Ileums vom Magen gelten. Die Nahrung braucht beim Hund für die Passage des Dünndarms mindestens zwei Stunden (HILL, 1976). Dieser Vorgang wird zwar durch die Applikation des Antigens in flüssiger Form beschleunigt, andererseits aber bewirkt die Tatsache, daß das Antigen den Tieren in nüchternem Zustand verabreicht wurde, eine Verzögerung der Nahrungspassage (HILL, 1976). Da die durchschnittliche Länge des Duodenums beim Hund 0,4 m, die des gesamten Dünndarms aber 2,9 m beträgt (NICKEL et al., 1975), ist bei einer Passagedauer von 2 Stunden nach 5 bzw. 15 Minuten die Nahrung bereits im Jejunum, aber noch nicht im Ileum. Dies ist umso mehr der Fall, als das Duodenum zügiger entleert wird als die anderen Darmabschnitte (HILL, 1976).

Als weiterer Grund für die Reaktionslosigkeit des Ileums kann eine vollkommen fehlende Resorption intakter Proteine angesehen werden. Bei jungen Ratten wurde beobachtet, daß nur im Duodenum und Jejunum Protein intakt resorbiert wird (JONES, 1979; MORRIS/MORRIS, 1979). Unter der Voraussetzung, daß dies auch auf Hunde übertragbar ist, scheint die Annahme gerechtfertigt, daß auch beim ausgewachsenen Tier im Ileum keine intakten Proteine aufgenommen werden - nimmt die Resorption intakter Proteine mit fortschreitendem Alter doch ab und keineswegs zu (SEIFERT, 1976; BRIDGES/WOODLEY, 1979; SEIFERT et al., 1979; WILLIAMS, 1979; WALKER, 1981). Zudem ist es äußerst unwahrscheinlich, daß sich nach der Passage von Duodenum und Jejunum noch intaktes Protein im Ileum befindet.

Zusammenfassend ist - in Anbetracht der Veränderungen der Dünndarmschleimhaut der Versuchstiere - der Schluß erlaubt, daß eine intragastrale HGG-Gabe zu immunologisch vermittelter Stimulation der Tunica mucosa des Dünndarms führt.

Dabei wurden sowohl elektronenmikroskopische als auch lichtmikroskopische Befunde berücksichtigt und schließlich auch funktionelle Studien (TEICHMANN, 1983) zur abschließenden Bewertung der Ergebnisse herangezogen. Dies ist von großer Bedeutung, da die Elektronenmikroskopie aufgrund der Schwierigkeit, eine ausreichende Anzahl von Zellen zu erfassen, allein nur ein Zerrbild der wahren Verhältnisse wiedergeben kann. Aufgrund dieser Einschränkungen sind negative Ergebnisse nur von geringer Bedeutung. Die Frage, ob auch andere Zellen des Dünndarms, wie z.B. die endokrinen Zellen oder Mastzellen durch Antigenstimulation in ihrer Morphologie verändert werden, sollte Gegenstand weiterer Forschung sein. Eine ergänzende Aufklärung dieser Zusammenhänge ist umso bedeutsamer, als dadurch auch die Problematik der Nahrungsmittelallergie und der Magendarmulcera beim Menschen erhellt werden könnte.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Der Schwerpunkt der Untersuchungen dieser Arbeit liegt in der zusammenfassenden Darstellung der Tunica mucosa des Dünndarms unbehandelter, klinisch gesunder Hunde (Kontrollgruppe). Auf diese morphologischen Ergebnisse aufbauend wurde im weiteren experimentell der Einfluß eines für den Hund unbekannten Antigens auf die Struktur der Dünndarmschleimhaut verfolgt (Versuchsgruppe).

Als Antigen wurde den Tieren 0,1 g HGG (Human Gamma Globuline = menschliches Gammaglobulin) in Freund'schem Adjuvans zur primären Sensibilisierung zunächst parenteral und, nach Bildung von Antikörpern, 1g zusätzlich intragastral verabreicht. 5, 15 bzw. 30 Minuten nach oraler Antigen-Applikation wurden die Hunde getötet.

Für die licht- und elektronenoptische Untersuchung wurde den Tieren der Kontroll- bzw. der Versuchsgruppe Schleimhautproben aus dem proximalen und distalen Jejunum und aus dem Ileum unmittelbar post mortem entnommen.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen im wesentlichen Übereinstimmung mit Untersuchungen am Menschen bzw. an anderen Säugetieren und ergänzen bestehende Angaben über die besonderen Verhältnisse des Intestinaltrakts beim Hund. Die außergewöhnliche Länge der Mikrovilli der Enterozyten wurde als tierartspezifisches Charakteristikum erkannt.

Nach Antigen-Gabe zeigen sich in der Lamina epithelialis und in der Lamina propria Veränderungen. Dabei sind die strukturellen Umbauvorgänge 15 Minuten nach HGG-Applikation am ausgeprägtesten. Sie sind jedoch ausschließlich im Jejunum zu erkennen - das Ileum bleibt zu jedem Beobachtungszeitpunkt unverändert.

Folgende Reaktionen auf das Antigen werden sichtbar:

1. Sowohl die Enterozyten als auch die Becherzellen werden aktiviert, was in einer erhöhten Resorptionsbereitschaft bzw. in einer vermehrten Schleimsekretion und -nachbildung resultiert.
2. Die Zahl der Lymphozyten der Lamina epithelialis und der Lamina propria nimmt zu, wobei sich die Theliolymphozyten mehr lumenwärts verlagern. Eine Wanderung der Lymphozyten aus der Lamina propria durch die Basallamina bis in die apikale Region der Enterozyten und zurück in die Lamina propria ist wahrscheinlich.
3. Im Gegensatz zu den Lymphozyten zeigen die Plasmazellen keine Lageveränderung, sondern nur eine zahlenmäßige Zunahme, die zeitlich auf die der Lymphozyten folgt.
4. Die epithelnahe bindegewebige Grundsubstanz ist ödematisiert.

Weder die endokrinen Zellen der Lamina epithelialis, noch Zellen der Lamina propria (z.B. Mastzellen und Makrophagen) zeigen Veränderungen. Die funktionelle Bedeutung der antigenabhängigen Strukturveränderungen wurde diskutiert.

G. SUMMARY

Experimental and morphological investigations of the Tunica mucosa of the dog's small intestine.

This work is mainly about the comprehensive presentation of the Tunica mucosa of the small intestine of untreated, clinically healthy dogs (control group). Based on the morphological results, it was experimentally observed to what degree the mucous membrane of the small bowel is influenced by an antigen previously unknown to the dogs (experimental group).

The antigen, 0,1 g HGG (human gamma globuline) in Freund's Adjuvans, was applied parenterally for the first sensitisation. After the formation of antibodies, 1 g of the same antigen was given orally. The dogs were killed 5, 15 and 30 minutes after oral antigen-application.

Immediately after death, samples were taken of mucous membrane from the proximal and distal jejunum and from the ileum of the control and experimental group for light- and electronmicroscopical investigations.

The results essentially agree with the investigations made with humans and other mammals, and they confirm existing conclusions concerning the special circumstances that exist within the dog's small intestine. The extraordinary length of the microvilli of the enterocytes was interpreted as characteristic for this species.

Changes in the lamina epithelialis and the lamina propria can be observed after antigen-application. The structural transformations are most easily observed 15 minutes after HGG-application. They can be seen exclusively in the jejunum; the ileum remained at all times unchanged.

The following reactions on the antigen can be observed:

1. There is an activation of enterocytes as well as goblet cells, resulting in an increased ability for resorption, in an augmented secretion and production of mucus.
2. The number of lymphocytes of the lamina epithelialis and lamina propria increases, and the theliolymphocytes can be seen near the lumen of the intestine. It is most likely that the lymphocytes migrate from the lamina propria via the basallamina to the apical region of the enterocytes and return again to the lamina propria.
3. Contrary to the lymphocytes, the plasma cells do not also change their location - they simply become more numerous some time after the multiplication of the lymphocytes.
4. The connective tissue near the lamina epithelialis is oedematic.

Neither the endocrine cells of the lamina epithelialis nor cells of the lamina propria (for example mast cells and macrophages) are altered.

The functional meaning of the antigen-dependent structural changes was discussed.

H. LITERATURVERZEICHNIS

- ABE, K., and T. ITO, 1978: Fine structure of the dome in Peyer's patches of mice.
Arch. Histol. Jpn. (Niigata) 41/3, 195-204
- ANDREW, W., 1966: Alterations in migration lymphocytes of intestinal mucosa of the mouse: a light and electron microscope study.
Anat. Anz. 118, 515
- BAETENS, D., C. RUFNER and L. ORCI, 1976: Bovine pancreatic polypeptide (BPP) in the pancreas and the gastrointestinal tract of the dog.
Experientia 32, 785
- BARCLAY, A.N. and D.W. Mason, 1982: Induction of Ia antigen in rat epidermal cells and gut epithelium by immunological stimuli.
J. Exp. Med. 156, 1665-1676
- BARGMANN, W., 1977: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
7. überarb. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- BAZIN, H., 1979: Specific tolerance obtained by local antigenic stimulation of mucosal surfaces.
In: HEMMINGS, W.A. (Ed.), Protein transmission through living membranes; p. 287-293. Elsevier/North-Holland, Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford
- BRANDTZAEG, P., 1974: Mucosal and glandular distribution of immunoglobulin components. Immunohistochemistry with a cold ethanol-fixation technique.
Immunology 26, 1101-1113

- BRIDGES, J.F. and J.F. WOODLEY, 1979: The uptake of ^{125}J -labelled polyvinyl-pyrrolidone by adult rat gut in vitro.
In: HEMMINGS, W.A. (Ed.), Protein transmission through living membranes; p. 249-257, Elsevier/North Holland, Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford
- BROWN, W.R., 1978: Relationships between immunoglobulins and the intestinal epithelium.
Gastroenterology 75, 129-138
- BRUNSER, O. and J.H. LUFT, 1970: Fine structure of the apex of absorptive cells from rat small intestine.
J. of ultrastructure research 31, 291-311
- BUCHAN, A.M.J. and J.M. POLAK, 1980: The classification of the human gastroenteropancreatic endocrine cells.
Invest. cell pathol. 3/1, 51-71
- BUFFA, R., J.M. POLAK, A.G.E. PEARSE, E. SOLCIA, L. GRIMELIUS and C. CAPELLA, 1975: Identification of the intestinal cell storing gastric inhibitory peptide.
Histochemistry 43/3, 249-255
- BURWEN, S.J., 1982: Recycling of mast cells following degranulation in vitro: an ultrastructural study.
Tissue Cell 14/1, 125-134
- CAPELLA, C., E. SOLCIA, B. FRIGERIO, and R. BUFFA, 1976: Endocrine cells of the human intestine. An ultrastructural study.
IN: FUJITA, T. (Ed.), Endocrine gut and pancreas; p. 43-59, Elsevier scientific publishing company, Amsterdam

- CASTRO, G.A., 1982: Immunological regulation of epithelial functions.
Am. J. Physiol. 243, G321-G329
- CHENG, H. and C.P. LEBLOND, 1974: Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine.
Am. J. Anat. 141, 461-475
- CHENG, H. and C.P. LEBLOND, 1975a: Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. Part I-IV
Am. J. Anat. 141, 461-527
- CHENG, H. and C.P. LEBLOND, 1975b: Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian theory of the origin of the four epithelial cell types.
Am. J. Anat. 141, 537-561
- CLARKE, R., 1970: Mucosal architecture and epithelial cell production rate in the small intestine of the albino rat.
J. Anat. 107, 519-529
- COLLAN, Y., 1972: Characteristics of non-epithelial cells in the epithelium of normal rat ileum.
Scand. J. Gastroenterol. 7 (Suppl. 18), 5-66
- CRANE, R.K., 1968: Digestive-absorptive surface of the small bowel mucosa.
Annual review of medicine, 19, 57-68
- CREAMER, B., 1974: Intestinal structure in relation to absorption.
Biomembranes, 4, 1-42

- CREAMER, B., R.G. SHORTER and J. BAMFORTH, 1961: The turnover and shedding of epithelial cells. I. The turnover of the gastrointestinal tract. II. The shedding in the small intestine.
Gut 2, 110-118
- CSABA, G. and J. OLAH, 1972: Mechanism of the formation of mast cell granules. VIII. Ultrastructure of model granules.
Acta Biol. Acad. Sci. Hung. 23/2, 133-144
- DANIELE, R.P., Ch.H. BEACHAM and D.J. GORENBERG, 1977: The bronchoalveolar lymphocyte. Studies on the life history and lymphocyte traffic from blood to the lung.
Cell. Immunol. 31, 48-54
- DE BRABANDER, M. and M. BORGERS, 1975: Intranuclear microtubules in mast cells.
Path. Europ (Brux.) 10/1, 17-20
- DOBBINS, W.O., J.T. TOMASINI and E.L. ROLLINS, 1969: Electron and light microscopic identification of the mast cell of the gastrointestinal tract.
Gastroenterology 56, 268-279
- DOYLE, D., 1980: The origin of nuclear bodies: A study of the undifferentiated epithelial cell of the equine small intestine.
Am. J. Anat. 157/1, 61-70
- DUBOIS, P.M., C. PAULIN and J.A. CHAYVIALLE, 1976: Identification of gastrin secreting cells and cholecystokinin secreting cells in the gastrointestinal tract of the human fetus and adult man.
Cell Tissue Res. 175/3, 351-356

- ELMES, M.E., 1976: The Paneth cell population of the small intestine of the rat: Effects of fasting and zinc deficiency on total count and on dithizone-reactive count.
J. Pathol. 118, 183-191
- ENERBAECK, L. and U. WINGREN, 1980: Histamine content of peritoneal and tissue mast cells of growing rats. Histochemistry 66/2, 113-124
- ERLANDSEN, S.L., C.B. RODNING, C. MONTERO, J.A. PARSONS, E.A. LEWIS and J.D. WILSON, 1976: Immunocytochemical identification and localization of immunoglobulin A within Paneth cells of the rat small intestine. J. Histochem. Cytochem. 24/10, 1085-1092
- FAHRLÄNDER, H.J., 1982: Ernährung mit Muttermilch ist der beste Schutz.
Der Deutsche Arzt 15/16, 53-59
- FAWCETT, D.W., 1973: Atlas zur Elektronenmikroskopie der Zelle. Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien
- FERGUSON, A. and D. MURRAY, 1971: Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum.
Gut 12, 988-994
- FERNER, H. und H. KERN, 1969: Die vergleichende Morphologie der Langerhansschen Inseln.
In: PFEIFFER, E.F. (Hrsg.), Diabetes mellitus; Band 1, S. 11-38, J.F. Lehmanns Verlag, München
- FICHTELIUS, K.E, E.J. YUNIS and R.A. GOOD, 1968: Occurrence of lymphocytes within the gut epithelium of normal and neonatally thymectomized mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 128, 185-188

- FORSSMANN, W.G., 1970: Ultrastructure of hormone-producing cells of the upper gastrointestinal tract.
In: CREUTZFELDT, W. (Ed.), Origin, chemistry, physiology and pathophysiology of the gastrointestinal hormones; p. 31-70, Proc. International Symposium Wiesbaden 1969, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York
- FORSSMANN, W.G. and L. ORCI, 1969 : Ultrastructure and secretory cycle of the gastrin-producing cell.
Z. Zellforsch. 101, 419-432
- FORSSMANN, W.G. and S. ITO, 1976: Ultrastructural analysis of the GEP endocrine system in primates.
In: FUJITA, T. (Ed.), Endocrine gut and pancreas; p. 25-41, Elsevier scientific publishing company, Amsterdam
- FORSSMANN, W.G., V. HELMSTAEDTER, J. METZ, G. MÜHLMANN and G.E. FEURLE, 1978: Immunohistochemistry and ultrastructure of somatostatin cells with special reference to the gastroenteropancreatic (GEP) system.
Metabolism 27/9, Suppl. 1
- FORSTNER, G.G., S.M. SABESIN and K.J. ISSELBACHER, 1968:
Rat intestinal microvillus membranes.
Biochem. J. 106, 381
- FORSUM, U., L. KLARESKOG and P.A. PETERSON, 1979: Distribution of Ia-antigen-like molecules on non-lymphoid tissues.
Scand. J. Immunol. 9, 343-349
- FORTIN-MAGANA, R., R. HARWITZ and J.J. HERBST and N. KRETCHMER, 1970: Intestinal enzymes: Indicators of proliferation and differentiation in the jejunum.
Sci. 167, 1627-1628

- FRIGERIO, B., M. RAVAZOLA, S. ITO, R. BUFFA, C. CAPELLA, E. SOLCIA and L. ORCI, 1977: Histochemical and ultra-structural identification of neurotensin cells in the dog ileum.
Histochemistry 54/2, 123-131
- FUJI, R., 1972: Quantitation of the number of villi and crypts in the intestine of rodent animals.
Experientia 28, 1209-1210
- FUJITA, T. and S. KOBAYASHI, 1973: The cells and hormones of the GEP endocrine system. The current of studies.
In: FUJITA, T. (Ed.), Gastro-entero-pancreatic endocrine system. A cell-biological approach;
p. 1-16, Igaku Shoin, Tokyo
- FUJITA, T. and Y. YANATORI, 1976: Intestinal endocrine cell reception of luminal stimuli.
In: FUJITA, T. (Ed.), Endocrine gut and pancreas;
p. 239-243, Elsevier scientific publishing company, Amsterdam
- GARDNER, J.D., M.S. BROWN and L. LASTER, 1970: The columnar epithelial cell of the small intestine: digestion and transport.
N. Engl. J. Med. 283, 1196-1202
- GIACOSA, A., O. CRIVELLI and R. CHELI, 1979: G-cell distribution in normal duodenal mucosa.
Scand. J. Gastroenterol. 14/Suppl.45, 14-17
- GONZALEZ-ANGULO, A., E. YABUR and L. LANDA, 1967: Enterochromaffin cells of the small intestine.
Gastroenterology 53, 745-748

- GORGAS, K. and P. BÜCK, 1976: Improved methods for the light microscopic study of enterochromaffin cells.
In: FUJITA, T. (Ed.), Endocrine gut and pancreas;
p. 1-11, Elsevier scientific publishing company,
Amsterdam
- GRAU, H., 1972: Zur Bedeutung der subepithelialen Lymphstrukturen.
Tierärztl. Umschau 7, 328-329
- GRAY, G.M. and H.L. COOPER, 1971: Protein digestion and absorption.
Gastroenterology 61, 535-544
- GROSSMAN, M.J., 1979: Neural and hormonal regulation of gastrointestinal function: an overview.
Ann. Rev. Physiol. 41, 27-33
- GRUBE, D., 1976: Die endokrinen Zellen des Magendarmepithels und der Stoffwechsel der biogenen Amine im Magendarmtrakt. (The endocrine cells of the gastrointestinal epithelium and the metabolism of biogenic amines in the gastrointestinal tract).
S. 1-123, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
- GRUBE, D., 1976: Biogenic monoamines in the GEP endocrine system of various mammals.
In: FUJITA, T. (Ed.), Endocrine gut and pancreas;
p. 120-132, Elsevier scientific publishing company, Amsterdam
- GRUBE, D., 1982: Die endokrinen Zellen des Verdauungsapparats.
Klin. Wschr. 60, 213-227
- GRUBE, D. und W.G. FORSSMANN, 1973: Studien über die endokrinen Zellen des Magendarmtraktes. II. Fluoreszenzmikroskopie der EC-Zellen bei tryptophanfreier Diät.
Z. Zellforsch. 133, 551-565

- GRUBE, D. and G. AUMUELLER, 1975: Experimental data on metabolism of biogenic amines in the gastrointestinal tract of rats. (Experimentelle Untersuchungen zum Stoffwechsel der biogenen Amine im Magen-darmtrakt der Ratte).
Verh. Anat. Ges. (Jena), sup. 69, 215-220
- GRUBE, D. and W.G. FORSSMANN, 1979: Morphology and function of the enteroendocrine cells. Review.
Horm. Metab. Res. 11, 589-606
- GUYTON, A.C., 1981: Textbook of medical physiology.
W.B. Saunders Company, Philadelphia, London,
Toronto
- HAASE, W., A. SCHAFER, H. MURER and R. KINNE, 1978: Studies on the orientation of brush border membrane vesicles.
Biochem. J. 172, 57-62
- HAGEMANN, R.F., C.P. SIGDESTAD and S. LESHER, 1970: A quantitative description of the intestinal epithelium of the mouse.
Am. J. Anat. 29, 41-54
- HAHN VON DORSCH, H., E. HARTELT, P. FEHRMANN and R. KRAUSE, 1977: Occurrence of pseudoisocyanine positive endocrine cells in the midgut of the hamster (*Cricetulus griseus*). (Das Vorkommen von pseudoisocyanin positiven endokrinen Zellen im Dünndarm des Hamsters (*Cricetulus griseus*)).
Acta histochem. 59/1, 168-171
- HALL, J., 1979: Lymphocyte recirculation and the gut: The cellular basis of humoral immunity in the intestine.
Blood Cells 5, 479-492

- HEARN, P.R., R.G.G. RUSSEL and J. FARMER, 1981: The formation and orientation of brush border vesicles from rat duodenal mucosa.
J. Cell Science 47, 227-236
- HEBEL, R. und H.-G. LIEBICH, 1969: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an kleinen Lymphozyten aus dem Ductus thoracicus der Ratte.
Z. Zellforsch. 93, 232-248
- HEINE, H. und G. SCHAEGL, 1982: Adsorptive Proteinendozytose eosinophiler Granulozyten der Dünndarmschleimhaut.
Naturwiss. 69, 185-186
- HELMSTAEDTER, V., W. KREPPEIN and W. DOMSCHKE, 1979: Immunohistochemical localization of motilin in endocrine non-enterochromaffin cells of the small intestine of humans and monkey.
Gastroenterology 76/5, 897-902
- HILL, H., 1976: Physiologie der Ernährung, des Stoff- und Energiewechsels. B. Die Verdauung, C. Die Resorption der Nahrungsbestandteile.
In: SCHEUNERT, A. und A. TRAUTMANN (Hrsg.), Lehrbuch der Veterinärphysiologie; S. 934-205
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg
- HOWIE, S. and W.H. MC BRIDE, 1982: Cellular interactions in thymus dependent antibody responses.
Immunology Today 2, 273-278
- HUMPHREY, J.H. and R.G. WHITE, 1972: Kurzes Lehrbuch der Immunologie
MACHER, E. (Hrsg.). Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- ISOMÄKI, A.M., 1973: A new cell type (tuft cell) in the gastrointestinal mucosa of the rat.
Acta path. microbiol. Scand. sect. A., suppl. 240, 1-35

- ITO, S., 1969: Structure and function of the glycocalyx.
Fedn. Proc. Fedn. Am. Socs. exp. Biol. 28, 12-25
- JACOBSON, E.D., 1977: Gastric secretion.
In: JOHNSON, C.R. (Ed.), Gastrointestinal Physiology; P. 49-61, The C.V. Mosby Company, Saint Louis
- JOHNSON, F.R. and B.A. YOUNG, 1968: Undifferentiated cells
in gastric mucosa.
J. Anat. 102, 541-551
- JONES, R.E., 1979: Studies on the degradation of proteins in
the small intestine of the suckling rat.
In: HEMMINGS, W.A. (Ed.), Protein transmission
through living membranes, p. 147-158, Elsevier/
North Holland, Biomedical Press, Amsterdam, New
York, Oxford
- JOS, J., J. FREZAL, J. REY and M. LAMY, 1967: Histochemical
localization of intestinal disaccharidases:
application to peroral biopsy specimens.
Nature (London) 213, 516-518
- KAGNOFF, M.F., 1981: Immunology of the digestive system.
In: JOHNSON, C.R. (Ed.), Physiology of the Gastro-
intestinal Tract; p. 1337-1359, Raven Press,
New York
- KRÖLLING, O. und H. GRAU, 1960: Lehrbuch der Histologie und
vergleichenden mikroskopischen Anatomie der
Haustiere.
Paul Parey, Berlin, Hamburg
- KUBES, L., K. JIRASEK and R. LOMSKY, 1974: Endocrine cells
of the dog gastrointestinal mucosa.
Cytologia (Tokyo) 39, 179-194

- KUROSUMI, K., J. SHIBUICHI and H. TOSAKA, 1981: Ultrastructural studies on the secretory mechanism of goblet cells in the rat jejunal epithelium.
Arch. Histol. Jpn. (Niigata) 44/3, 263-284
- LAGUNOFF, D. and E.Y. CHI, 1978: Mast cell secretion: Membrane events.
J. Invest. Dermatol. 71/1, 81-84
- LARSSON, L.-I., R. HAKANSON, J. F. REHFELD, F. STADIL and F. SUNDLER, 1974: Occurrence and neonatal development of gastrin immunoreactivity in the digestive tract of the rat.
Cell Tiss. Res. 149, 275-281
- LARSSON, L.-I. and J.F. REHFELD, 1978: Distribution of gastrin and CCK cells in the rat gastrointestinal tract. Evidence for the occurrence of three distinct cell types storing COOH-terminal gastrin immunoreactivity.
Histochemistry 58/1-2, 23-31
- LARSSON, L.-I., N. GOLTERMANN, L.DE MAGISTRIS, J.F. REHFELD and T.W. SCHWARTZ, 1979: Somatostatin cell processes as pathways for paracrine secretion.
Sci. . 205/4413, 1393-1395
- LARSSON, L.- I. and A.J. MOODY, 1980: Glicentin and gastric inhibitory polypeptide immunoreactivity in endocrine cells of the gut and pancreas.
J. Histochem. cytochem. 28/9, 925-933
- LOEHRY, C.A., D.N. CROFT , A.K. SINGH and B. CREAMER, 1969: Cell turnover in the rat small intestinal mucosa; an appraisal of cell loss. Part I. Cell loss in rats with a normal mucosa. Part II. Cell loss in rats with an abnormal mucosa.
Gut 10, 13-18

- LOPEZ-LEWELLYN, J. and S.L. ERLANDSEN, 1980: Cytodifferentiation of the rat Paneth cell: An immunocytochemical investigation in suckling and weanling animals.
Am. J. Anat. 158/3, 285-297
- MADARA, J.L. and J.S. TRIER, 1982: Structure and permeability of goblet cell tight junctions in rat small intestine.
J. Membr. Biol. 66/2, 145-157
- MANDEL, T.E., 1977: The ultrastructure of mammalian lymphocytes and their progeny.
In: MARCHALONIS, J. (Ed.), The Lymphocyte, p. 11-42, Marcel Dekker Inc., New York and Basel
- MARSH, M.N., 1975: Studies of intestinal lymphoid tissue.
I. Electron microscopic evidence of blast transformation in epithelial lymphocytes of mouse small intestinal mucosa.
Gut 16/9, 665-682
- MARSH, M.N. and J.A. SWIFT, 1969: A study of small intestinal mucosa using the scanning electron microscope.
Gut 10, 940-949
- MASON, D.W., M. DALLMAN and A.N. BRADAY, 1981: Graft-versus-host disease induces expression of Ia antigen in rat epidermal cells and gut epithelium.
Nature 293, 150-151
- MATTHIAS, D., 1972: Die Entzündung.
In: FREI, W., H. STÜNZI, E. WEISS (Hrsg.) Allgemeine Pathologie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin; S. 259-294, Paul Parey, Berlin und Hamburg

- MAYRHOFER, G., 1980: Thymus-dependent and thymus-independent subpopulations of intestinal intraepithelial lymphocytes: a granular subpopulation of probable bone marrow origin and relationship to mucosal mast cells.
Blood 55, 532-535
- MC NABB, J.B., 1964: An electron microscopic study of filaments and microtubules in the chief cells of the rat intestine.
M.Sc. Thesis, Mc Gill University, Montreal
- MONERET-VAUTRIN, D.A., M. BRIGUEL and N. CLAUDOT, 1979: Mast cells in the human duodenal mucosa: Preliminary study under the electrone microscope (le mastocyte de la muqueuse duodenale humaine: étude préliminaire en ultrastructure).
Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin. 19/4-5, 171-179
- MONTGOMERY, P.C., J.M. LEMAITRE-COELHO and J.P. VAERMAN, 1980: A common mucosal immune system. Antibody expression in secretions following gastrointestinal stimulation.
Immun. Comm. 9 (7), 705-713
- MOOSEKER, M.S. and L.G. TILNEY, 1975: Organisation of an actin filament-membrane complex. Filament polarity and membrane attachment in the microvilli of intestinal epithelial cells.
J. Cell Biol. 67, 725-743
- MORRIS, B. and R. MORRIS, 1979: The digestion and transmission of IgG by rat enterocytes.
In: HEMMINGS, W.A. (Ed.), Protein transmission through living membranes; p. 159-169, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford

- MOWAT, A. Mc J. and A. FERGUSON, 1982: Intraepithelial lymphocyte count and crypt hyperplasia measure - the mucosal component of the g-v-h reaction in mouse small intestine.
Gastroenterology 83/2, 417-423
- MUKHERJEE, T.M. and L.A. STAEHELIN, 1971: The fine structural organization of the brush border of intestinal epithelial cells.
J. Cell Sci. 8, 573-599
- NABEYAMA, A. and C.P. LEBLOND, 1974: "Caveolated cells" characterized by deep surface invaginations.
Am. J. anat. 240, 147-166
- NATALI, P.G., C. de MARTINO, V. QUARANTA, M.R. NICOTRA, F. FREZZA, M.A. PELLEGRINO and S. FERRONE, 1981: Expression of Ia-like antigens in normal human nonlymphoid tissues.
Transplantation 31, 1, 75-78
- NEUTRA, M.R. and S.F. SCHAEFFER, 1977: Membrane interactions between adjacent mucous secretion granules.
J. Cell Biol. 74/3, 983-991
- NEUTRA, M.R., L.J. O'MALLEY and R.D. SPECIAN, 1982: Regulation of intestinal goblet cell secretion. II. A survey of potential secretagogues.
Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 5/4 G380-G387
- NICKEL, R., A. SCHUMMER und E. SEIFERLE, 1975: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band II. Eingeweide.
Paul Parey, Berlin und Hamburg
- NIXON, D.F., J.P.-Y. TING and J.A. FRELINGER, 1982: Ia antigens on non-lymphoid tissues. Their origins and functions.
Immunology today 3, 339-342

- ODARTCHENKO, N., C. HEDINGER, J. RUZICK and E. WEBER, 1970:
Cytokinetics of argentaffin cells in the mouse
intestinal mucosa.
Virchows Archiv für pathologische Anatomie und
Physiologie und für klinische Medizin B, 6, 132
- OHASHI, Y., 1975: Scanning electron microscopic studies on
biopsy specimens of human duodenal mucosa.
I. Ultrastructure of the surface of normal duo-
denal mucosa.
Jap. J. Gastroent. 72/8, 975-986
- OKUDA, K., K. TANI, Y. ISHIGATSUBO, S. YOKOTA and C.S. DAVID,
1980: Antigen-pulsed neutrophils bearing Ia. anti-
gens can induce T-lymphocyte proliferative res-
ponse to the syngeneic or semisyngeneic antigen-
primed T-lymphocytes.
Transplantation 30, 5, 368-372
- OTTO, H.F., 1973a: The intestinal Paneth cell. Cytomorphology,
ultrastructural pathology and function. A con-
tribution to the lysozyme theory.
Veröff. Morphol. Pathol. 94, 1-75
- OTTO, H.F., 1973b: The interepithelial lymphocytes of the
intestinum. Morphological observation and immu-
nologic aspects of intestinal enteropathy.
Curr. T. Pathol. 57, 81-121
- OTTO, H.F. und A. WALKE, 1972: Über lympho-epitheliale Bezie-
hungen bei Enteropathien.
Virchows Arch. Abt. A 355, 85-98
- OWEN, R.L. and P. NEMANIC, 1978: Antigen processing structures
of the mammalian intestinal tract: an SEM study
of lymphoepithelial organs.
Scanning Electron Microsc. 11, 367-378

- PARROTT, D.M.V. and A. FERGUSON, 1974: Selective migration of lymphocytes within the mouse small intestine.
Immunology 26, 571-588
- PATRIDGE, B.T. and L.O. SIMPSON, 1980: Duodenal epithelial cell migration and loss in NZB mice.
Micron 11/1, 63-72
- PATTERSON, S., P. ROEBUCK and T.A.E. PLATTS-MILLS, 1981: IgE plasma cells in human jejunum demonstrated by immune electron microscopy.
Clin. exp. Immunol. 46/2, 301-304
- PEARSE, A.G.E., I. COULLING, B. WEAVERS and S. FRIESEN, 1970: The endocrine polypeptide cells of the human stomach, duodenum and jejunum.
Gut 11, 649-658
- PEARSE, A.G.E., J.M. POLAK, S.R. BLOOM, C. ADAMS, J.R. DRYBURGH and J.C. BROWN, 1974: Enterochromaffin cells of the mammalian small intestine as the source of motilin.
Virchows Arch. Abt. B.Zell Path. 16/2, 111-120
- PEARSE, A.G.E. and J.M. POLAK, 1975: Immunocytochemical localization of substance P in mammalian intestine.
Histochemistry 41, 373-375
- PEARSE, A.G.E. and T. TAKOR-TAKOR, 1976: Neuroendocrine embryology and the APUD concept.
Clinical Endocrinology, Suppl 5, 299-344
- PIERCE, N.F. and J.L. GOWANS, 1975: Cellular kinetics of the intestinal immune response to cholera toxoid in rats.
J. Exp. Med. 142, 1550-1563

- PINK, I.J., D.N. CROFT and B. CREAMER, 1970: Cell loss from small intestinal mucosa; a mophological study.
Gut 11, 217-222
- PODDAR, S. and S. JACOB, 1979: Mucosubstance histochemistry of Brunner's glands, pyloric glands and duodenal goblet cells in the ferret.
Histochemistry 65/1, 67-81
- POLAK, J.M., S. BLOOM, I. COULLING and A.G.E. PEARSE, 1971: Immunofluorescent localization of enteroglucagon cells in the gastrointestinal tract of the dog.
Gut 12, 311-318
- POLAK, J.M., A.G.E. PEARSE and C.M. HEATH, 1975: Complete identification of endocrine cells in the gastrointestinal tract using semi-thin sections to identify motilin cells in human and animal intestine.
Gut 16/3, 225-229
- POLAK, J.M., A.G.E. PEARSE and S. GIBSON, 1976: Cellular endocrinology of the gut and pancreas.
In: FUJITA, T. (Ed.), Endocrine gut and pancreas; p. 89-101, Elsevier scientific publishing company, Amsterdam
- POLAT, C., 1980: Circadian variation in the structure of mast cells.
Acta Anat. 108/4, 443-445
- PORVAZNIK, M., W. BAKER and R.J. WALKER, 1983: Disruption of the goblet cell intercellular junction following histamine infusion of the rabbit ileum.
Experientia 39/5, 514-518
- POTTEN, C.S. and T.D. ALLEN, 1977: Ultrastructure of cell-loss in intestinal mucosa.
J. ultrastruct.res. 60, 272-277

- RÖLLINGHOFF, M., K. PFIZENMAIER and H. WAGNER, 1982: T-T-cell interaction during cytotoxic T-cell responses.
IV. Murine lymphoid dendritic cells are powerful stimulators for helper T-lymphocytes.
Europ. J. Immunol. 12, 337-342
- ROPKE, C. and N.B. EVERETT, 1976: Kinetics of intraepithelial lymphocytes in the small intestine of thymus-deprived mice and antigen-deprived mice.
Anat. Rec. 185, 101-108
- RUDZIK, O. and J. BIENENSTOCK, 1974: Isolation and characteristics of gut mucosal lymphocytes.
Lab. Invest. 30, 260-266
- SAJONSKI, H. und A. SMOLLICH, 1972: Mikroskopische Anatomie.
S. Hirzel Verlag, Leipzig
- SASAGAWA, T., S. KOBAYASHI and T. FUJITA, 1974: Electron microscope studies on the endocrine cells of the human gut and pancreas.
In: FUJITA, T. (Ed.), Gastro-entero-pancreatic endocrine system; S. 17-38, Georg Thieme Publishers, Stuttgart
- SEIFERT, J., 1976: Enterale Resorption großmolekularer Proteine bei Tieren und Menschen.
Z. Ernährungswissenschaft, Suppl. 18, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt
- SEIFERT, J., J. RING, T. STEININGER and W. BRENDEL, 1977: Oral antigen application.
7th. Round Table Symposium on applied immunology , 254-255

- SEIFERL, J., H. WELTER, J. LENZ and W. BRENDDEL, 1979: Absorption of horse-gamma-globulin: correlation between immune-response and microcirculation in the gastrointestinal tract of dogs.
In: HEMMINGS, W.A. (Ed.), Protein transmission through living membranes; p. 277-286, Elsevier/North Holland Biomedical Press
- SELBY, W.S., G. JANOSSY and D.P. JEWELL, 1981a): Immunohistological characterization of intraepithelial lymphocytes of the human gastrointestinal tract.
Gut 22, 169-179
- SELBY, W.S., G. JANOSSY, G. GOLDSTEIN and D.P. JEWELL, 1981b): T-lymphocyte subsets in human intestinal mucosa: the distribution and relationship to MHC-derived antigens.
Clin. Exp. Immunol. 44, 453-458
- SHEVACH, E.M., 1976: The function of macrophages in antigen recognition by guinea pig T-lymphocytes.
III. Genetic analysis of the antigens mediating macrophage - T lymphocyte interaction.
J. Immunology 116, 5, 1482-1489
- SHINER, M., 1983: Ultrastructure of the small intestinal mucosa. Normal and disease-related appearances.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- SINGH, J., 1971: The distribution of Paneth cells in the human small intestine.
Anat. Anz. 128, 60-65

- SOLCIA, E., C. CAPELLA, R. BUFFA and B. FRIGERIO, 1976: Histochemical and ultrastructural studies on the argentaffin and argyrophil cells of the gut.
In: COUPLAND, R.E. and T. FUJITA (Eds.), Chromaffin, enterochromaffin and related cells; p. 209-225, Elsevier scientific publishing company, Amsterdam
- SOLCIA, E., C. CAPELLA, R. BUFFA, R. FIOCCA, B. FRIGERIO and L. USELLINI, 1980: Identification, ultrastructure and classification of gut endocrine cells and related growths.
Invest. cell. pathol. 3/1, 37-49
- SPECIAN, R.D. and M.R. NEUTRA, 1980: Mechanism of rapid mucous secretion in goblet cells stimulated by acetylcholine.
J. Cell. Biol. 85/3, 626-640
- SPECIAN, R.D. and M.R. NEUTRA, 1982: Regulation of intestinal goblet cell secretion. I. Role of parasympathetic stimulation.
Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 5/4, G370-G379
- SCHMIEGEL, W.-H., A. HAMANN und H.-G. THIELE, 1982: Darm-assoziiertes Immunsystem. Lokale Immunantwort - systemische Toleranz.
Dtsch. med. Wschr. 107, 267-270
- STEUER, M., 1984: Experimentell-morphologische Untersuchungen an der Tunica mucosa des Antrum pylori beim Hund.
Diss. med. vet., München
- STINSON, A.W. and M.L. CALHOUN, 1976: Digestive System.
In: DELLMANN, H.-D. and E.M. BROWN (Eds.), Textbook of veterinary histology; Lea & Febiger, Philadelphia

- STROBEL, S., A. BUSUTTIL and A. FERGUSON, 1983: Human intestinal mucosal mast cells: Expanded population in untreated coeliac disease.
Gut 24/3, 222-227
- STROBER, W., L.K. RICHMAN and C.O. ELSON, 1981: The regulation of gastrointestinal immune responses. Review.
Immunology today, 156-162
- TATEISHI, R., 1975: Argentaffin granules in endocrine cells in human duodenal mucosa.
Arch. path. 99/4, 220-224
- TEICHMANN, R., 1983: Vagale und immunologische Stimulation gastraler Funktionen.
Habilitationsschrift, Universität München
- TITKEMEYER, C.W. and M.L. CALHOUN, 1955: A comparative study of the structure of the small intestines of domestic animals.
Am. J. Vet. Res. 24, 152-157
- TONER, P.G. and A. FERGUSON, 1971: Intraepithelial cells in the human intestinal mucosa.
J. ultrastruct. res. 34, 329-344
- VAISSALO, T., 1969: Ultrastructure of Brunner's gland cells of the dog.
Scand. J. of Gastroenterol. 4, Suppl. 2
- WALKER, W.A., 1976: Host defense mechanisms in the gastrointestinal tract.
Pediatrics 57, 901-916
- WALKER, W.A., 1981: Intestinal transport of macromolecules.
In: JOHNSON, L.R. (Ed.), Physiology of the gastrointestinal tract; p. 1271-1299, Raven Press, New York

- WALKER, W.A., M. WU, K.J. ISSELBACHER and K.J. BLOCH, 1975:
Intestinal uptake of macromolecules. III. Studies
on the mechanism by which immunization inter-
feres with antigen uptake.
J. Immunol. 115, 3, 854-861
- WALKER, W.A., S.N. ABEL, M. WU and K.J. BLOCH, 1976: Intesti-
nal uptake of macromolecules. V. Comparison of
the in vitro uptake by rat small intestine of
antigen-antibody complexes prepared in antibody
or antigen excess.
J. Immunol. 117, 3, 1028-1032
- WALKER, W.A. and K.J. ISSELBACHER, 1977: Intestinal antibodies.
In: FISHMAN, A.P. (Ed.), Physiology in medicine;
p. 767-773, 297/14
- WEISZ-CARRINGTON, P., M.E. ROUX, M. McWILLIAMS, J.M. PHILLIPS-
QUAGLIATA and M.E. LAMM, 1979: Organ and isotope
distribution of plasma cells producing specific
antibody after oral immunization: Evidence for a
generalized secretory immune system.
J. Immunol. 123, 1705-1708
- WILLIAMS, E.W., 1979: Transmission of dietary proteins
through the adult rat gut.
In: HEMMINGS, W.A. (Ed.), Protein transmission
through living membranes; p. 259-268, Elsevier/
North Holland Biomedical Press, Amsterdam
- WIMAN, K., B. CURMAN, U. FORSUM, L. KLARESKOG, U. MALMNÄS-
TJERLUND, L. RASK, L. TRÄGÅRDH and P.A. PETER-
SON, 1978: Occurrence of Ia-antigens on tissues
of non-lymphoid origin.
Nature 276, 711-713

YAMASHITA, U. and E.M. SHEVACH, 1977: The expression of Ia-antigens on immunocompetent cells in the guinea-pig. II. Ia-antigens on macrophages.
J. Immunol. 119, 5, 1584-1588

Herrn Professor Dr. H.-G. Liebich danke ich für die Überlassung des Themas, seine jederzeit gewährte engagierte Unterstützung und für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Für die Überlassung des Untersuchungsmaterials und die wissenschaftliche Unterstützung danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med., Dr.med.habil. R. Teichmann (Chirurgische Klinik und Poliklinik der Universität München, Direktor Prof. Dr. G. Heberer).

Herrn Prof. Dr. med., Dr. med.vet. C. Hammer (Institut für Chirurgische Forschung, Großhadern, Direktor Dr. med., Dr.h.c. W. Brendel) gilt mein Dank für die tierärztliche Betreuung der Tiere.

Ferner danke ich Herrn Dr. med.vet. F. Krombach für die Assistenz bei der Präparation des Untersuchungsmaterials und Frau Krumbach für die technische Assistenz (beide aus dem Institut für Chirurgische Forschung, Großhadern, Direktor Dr. med., Dr.h.c. W. Brendel).

Bei den umfangreichen Arbeiten unterstützten mich Frau Roming, Frau Münster und Frau Rußmeier in zuverlässiger und dankenswerter Weise.

Bei Frau Ruppel bedanke ich mich für die Erstellung der schematischen Abbildungen. Frau Scheidter danke ich hiermit für die hervorragende Schreibaarbeit und Herrn Dr. med. I. Senftleber gebührt mein Dank für die im Anschluß daran geleistete Korrektur.

LEBENS LAUF

19.3.1957	geboren als Tochter des Dr. Georg Scheid und der Ingeborg Scheid, geb. Schütter in München
1963 - 1967	Besuch der Grundschule in Gräfelfing
1967 - 1976	Besuch des Kurt-Huber-Gymnasiums in Gräfelfing
November 1976	Beginn des Studiums der Veterinärmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Mai 1982	Tierärztliches Staatsexamen
Februar 1983	Approbation als Tierärztin

